

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Resultados a largo plazo del trasplante hepático mediante la
utilización de injertos hepáticos procedentes de donantes con
muerte circulatoria (Maastricht tipo II)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María García-Conde Delgado

Directores

Carlos Jiménez Romero
Iago Justo Alonso
Alejandro Manrique Mun

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Departamento de Cirugía



RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO
MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE INJERTOS HEPÁTICOS
PROCEDENTES DE DONANTES CON MUERTE CIRCULATORIA
(MAASTRICHT TIPO II)

MARÍA GARCÍA-CONDE DELGADO

DIRECTORES:
CARLOS JIMÉNEZ ROMERO
IAGO JUSTO ALONSO
ALEJANDRO MANRIQUE MUNICIO

Madrid, año 2019



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. MARÍA GARCÍA-CONDE DELGADO,
estudiante en el Programa de Doctorado EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS,
de la Facultad de _____ de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE INJERTOS HEPÁTICOS
PROCEDENTES DE DONANTES CON MUERTE CIRCULATORIA (MAASTRICHT TIPO II)

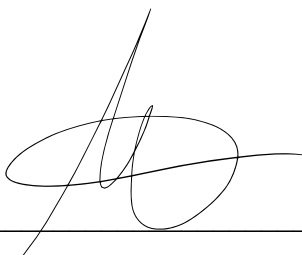
y dirigida por: L. CARLOS JIMÉNEZ ROMERO, IAGO JUSTO ALONSO
Y ALEJANDRO MANRIQUE MUNICIO

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a ____ de _____ de 20__

Fdo.: 

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

A mis padres, LUIS e INMACULADA

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor L. Carlos Jiménez Romero, Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, por su paciencia y dedicación durante la realización de este trabajo y por ser un ejemplo a seguir tanto en la práctica clínica como en la investigación.

Al Dr. Iago Justo Alonso, médico adjunto de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales, por su inagotable capacidad de trabajo y su apoyo constante, sin los cuales este trabajo no habría sido posible. Por ser un excelente cirujano, compañero, profesor y amigo.

Al Dr. Alejandro Manrique Municio, médico adjunto de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales, por su incuestionable dedicación a los pacientes, a la cirugía y a la docencia y por haberme enseñado la importancia de la meticulosidad y la atención al detalle.

A los Dres. Anisa Nutu, Alberto Marcacuzco y Marina Pérez-Flecha, por su amistad y apoyo.

A los adjuntos de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales por su ejemplo y enseñanzas y por su dedicación a la cirugía y al trasplante.

Y finalmente, mi agradecimiento más sincero a mis padres, mis hermanos y a Santiago, por su cariño, paciencia y apoyo constantes.

ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAD: Antivirales de acción directa

ABS: Estenosis biliares anastomóticas

ACV: Accidente cerebrovascular

ANOR: Recirculación oxigenada normotérmica abdominal

ATP: Adenosín trifosfato

CB: Complicaciones biliares

CI: Colangiopatía isquémica

CEP: Colangitis esclerosante primaria

CMV: Citomegalovirus

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

CTPH: Colangiografía transparietohepática

dL: Decilitro

DCD: *Donation After Circulatory Death*

DII: Disfunción inicial del injerto

DMC: Donante después de muerte cardiocirculatoria

DME: Donante después de muerte encefálica

DRI: *Donor risk index*

DVA: Drogas vasoactivas

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FPI: Fallo primario del injerto

Fr: *French*

g: Gramo

GGT: Gammaglutamil transferasa

GOT: Aspartato aminotransferasa

GPT: Alanina aminotransferasa

GRWR: *Graft-recipient weight ratio*

HBIG: Inmunoglobulina antihepatitis B

HbsAg: Antígeno de superficie de VHB

HCC: Hepatocarcinoma

HOPE: Perfusión hipotérmica oxigenada

HTA: Hipertensión arterial

HTK: Solución de preservación histidina-triptófano-ketoglutarato

IC: Intervalo de confianza

IL: Interleuquinas

IV

IMC: Índice de masa corporal

INR: *International Normalized Ratio*

I-R: Isquemia-reperfusión

ITBL: *Ischemic type biliary lesions*

Kg: Kilogramo

L: Litro

LETH: Lista de espera de trasplante hepático

MBS: Estenosis biliares mixtas

MELD: *Model for end stage liver disease*

mEq: Miliequivalente

mg: miligramo

mm³: Milímetro cúbico

MMF: Micofenolato mofetilo

Na: Sodio

NABS: Estenosis biliares no anastomóticas

NAS: *Non-anastomotic stricture*

NECMO: Sistema de circulación extracorpórea y oxigenación externa normotérmica

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

PCR: Parada cardiorrespiratoria

PRN: Perfusión regional normotérmica

RAI: *Rejection activity index*

RCP: Resucitación cardiopulmonar

RLO: Radicales libres de oxígeno

RMN: Resonancia magnética nuclear

RTH: Retrasplante

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias

SETH: Sociedad Española de Trasplante Hepático

TC: Tomografía computerizada

TH: Trasplante hepático

THDV: Trasplante hepático de donante vivo

TIF: Tiempo de isquemia fría

TIC: Tiempo de isquemia caliente

TNF: Factor de necrosis tumoral

tPA: Activador tisular del plasminógeno

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UI: Unidad internacional

UW: Solución de preservación de la Universidad de Wisconsin

VHC: Virus de la hepatitis C

VHB: Virus de la hepatitis B

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	3
1.1	RECUERDO HISTÓRICO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	3
1.2	SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	5
1.2.1	Situación actual	5
1.2.2	Donantes marginales	7
1.3	INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	16
1.3.1	Fallo hepático agudo o fulminante	16
1.3.2	Insuficiencia hepática crónica o cirrosis	16
1.4	LESIÓN POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN (I-R)	20
1.5	DONACIÓN DE MUERTE CIRCULATORIA (DMC)	23
1.5.1	Definición	23
1.5.2	Clasificación	24
1.5.3	Aspectos ético-legales	26
1.5.4	Donación de muerte circulatoria controlada (DMCc) o tipo III. Revisión de la literatura	27
1.5.5	Donación de muerte circulatoria no controlada (DMCnc) tipo IIB. Revisión de la literatura	30
1.5.6	Donación de muerte circulatoria no controlada extrahospitalaria (DMCnc) o tipo IIA	30
1.5.7	Complicaciones propias de la donación de muerte circulatoria	41
1.5.8	Expectativas y posible ampliación de criterios. Máquinas de preservación	46
2	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	55
2.1	JUSTIFICACIÓN	55

2.2	HIPÓTESIS DE TRABAJO	55
2.3	OBJETIVOS	56
3	MATERIAL Y MÉTODOS	59
3.1	PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO	59
3.1.1	Diseño del estudio	59
3.1.2	Lugar del estudio	59
3.1.3	Periodo de estudio.....	59
3.1.4	Población de estudio	59
3.1.5	Muestra y grupos de estudio	61
3.2	PROTOCOLO DE DONACIÓN EN ASISTOLIA DEL HOSPITAL “12 DE OCTUBRE”	62
3.2.1	Componente extrahospitalario.....	62
3.2.2	Componente intrahospitalario.....	63
3.2.3	Selección del receptor	68
3.3	DEFINICIÓN DE VARIABLES Y FORMAS DE MEDIDA.....	75
3.3.1	Características del donante	75
3.3.2	Características pretrasplante del receptor.....	77
3.3.3	Características del procedimiento quirúrgico.....	79
3.3.4	Manejo y evolución tras el trasplante	83
3.3.5	Supervivencia	87
3.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	87
3.4.1	Estadística descriptiva	87
3.4.2	Estadística inferencial.....	88
4	RESULTADOS	93
4.1	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE LOS DONANTES	93

4.1.1	Muestra y grupos de estudio según el tipo de donante	93
4.1.2	Distribución por tipo de donante y año durante el periodo de estudio.....	93
4.1.3	Edad y sexo del donante	95
4.1.4	Índice de masa corporal	95
4.1.5	Causa de muerte del donante	96
4.1.6	Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).....	96
4.1.7	Parada cardiorrespiratoria y uso de drogas vasoactivas (DVA).....	96
4.1.8	Parámetros analíticos del donante	97
4.1.9	Esteatosis del injerto.....	97
4.1.10	Lesión de preservación del injerto	98
4.1.11	Variables específicas de la DMC IIA	98
4.2	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE LOS RECEPTORES	102
4.2.1	Edad y sexo del receptor	102
4.2.2	Índice de masa corporal del receptor	102
4.2.3	Antecedentes personales del receptor	102
4.2.4	Carcinoma hepatocelular	103
4.2.5	Infección por VHC.....	103
4.2.6	Indicación de trasplante hepático	104
4.2.7	Parámetros de laboratorio pre-trasplante hepático	104
4.2.8	Estadio funcional según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte	105
4.2.9	Estadio funcional según MELD y MELD-Na	105
4.2.10	Tiempo en lista de espera de trasplante hepático (LETH)	106
4.2.11	Estancia en UCI y estancia hospitalaria total del receptor	107
4.2.12	Índice McCluskey y transfusión de hemoderivados.....	107
4.2.13	Características del procedimiento quirúrgico.....	108
4.2.14	Evolución postrasplante.....	109

4.2.15	Complicaciones postrasplante	110
4.3	SUPERVIVENCIA.....	114
4.3.1	Supervivencia global.....	114
4.3.2	Supervivencia actuarial del paciente	114
4.3.3	Supervivencia actuarial del injerto	115
4.4	ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTE E INJERTO MEDIANTE MODELO AJUSTADO DE REGRESIÓN DE COX	116
4.4.1	Análisis de supervivencia del paciente	117
4.4.2	Análisis de supervivencia del injerto.....	117
4.5	ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTE E INJERTO DEL GRUPO DE DMC IIA MEDIANTE MODELO AJUSTADO DE REGRESIÓN DE COX	118
4.5.1	Análisis de supervivencia del paciente en el grupo DMC IIA	118
4.5.2	Análisis de supervivencia del injerto en el grupo DMC IIA	119
4.6	ANÁLISIS TRAS DIVIDIR EL GRUPO A (TH DMC IIA) EN DOS PERIODOS DE TIEMPO	120
5	DISCUSIÓN.....	127
6	CONCLUSIONES.....	151
7	RESUMEN.....	155
8	SUMMARY.....	163
9	BIBLIOGRAFÍA.....	171

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 RECUERDO HISTÓRICO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El primer trasplante hepático (TH) en humanos se realizó en 1963 por Thomas Starzl, en Denver (Colorado); en un niño de 3 años con diagnóstico de atresia de vía biliar que falleció intraoperatoriamente. Durante 1963 se realizaron en total 7 trasplantes hepáticos en Denver, la Universidad de Harvard (Massachusetts) y la Universidad de París (Francia), con supervivencias inferiores a un mes. Ante estos desalentadores resultados, se detuvo el desarrollo del trasplante hepático hasta 1967. En julio de 1967, Starzl realizó con éxito un TH en una niña de 19 meses que falleció por recidiva de hepatoblastoma después de un año tras la intervención.¹ En 1968, Calne *et al.*^{2,3} publicaron la primera experiencia de trasplante hepático en Europa. Con estas experiencias solo se consiguió aproximadamente un 30 % de supervivencia al año. El rechazo agudo parecía ser la principal causa de morbilidad, pese al tratamiento con azatioprina, prednisona y globulina policlonal antilinfocítica.⁴ En España se realizó el primer TH en el Hospital de Bellvitge (Barcelona) en 1984, por Margarit y Jaurrieta.⁴ El 23 de abril de 1986 tuvo lugar el primer trasplante de hígado realizado por nuestro grupo en el Hospital “12 de Octubre”.

Tras el desarrollo de la ciclosporina A, en 1979, el equipo de Cambridge publicó su utilización en el trasplante hepático por primera vez.³⁻⁵ La combinación de ciclosporina con corticoides permitió desarrollar el TH como un tratamiento aceptable para la enfermedad hepática avanzada, con dosis del fármaco eficaces y al mismo tiempo seguras.⁶ El TH crece de forma exponencial. En 1989, Starzl publicó los resultados de 1179 trasplantes hepáticos, con supervivencias de hasta 64% a los 5 años.⁷ En los

años 90 se comenzó a emplear el tacrolimus como inmunosupresor, desplazando a la ciclosporina ante su mayor efectividad y mejor perfil de seguridad.⁷

Las técnicas de preservación del injerto también se han desarrollado exponencialmente. Inicialmente se emplearon soluciones cristaloides (solución Collins, presentada en los años 60, o la modificación Euro-Collins). En 1987 se desarrolló la solución de la Universidad de Wisconsin (Belzer), una solución coloide con un perfil de electrolitos similar al intracelular, que permite prolongar el tiempo de isquemia tolerado por el injerto significativamente respecto a las soluciones previas.⁸ Posteriormente se desarrollaron otras soluciones (HTK, Celsior), con diferentes perfiles en cuanto a composición y menor viscosidad. La preservación en frío del injerto tras infusión de solución de preservación continúa siendo hoy en día el *gold standard*, aunque el desarrollo de las máquinas de perfusión ha abierto nuevos horizontes en este campo.

Junto con el desarrollo de los fármacos inmunosupresores se han producido importantes avances a nivel del manejo anestésico, la selección de receptores, la selección de donantes, la adecuación de los diferentes tipos de injerto a las necesidades específicas de cada candidato, las terapias antiinfecciosas y la técnica quirúrgica, que han permitido establecer el trasplante hepático como la terapia de elección en la enfermedad hepática avanzada y otras patologías como el hepatocarcinoma. La supervivencia actual del TH se sitúa en unas cifras excelentes, del 87-96% al año del trasplante, del 73% a los 3 años y llega hasta el 71% tras 10 años del trasplante.^{9,10}

Hoy en día, los retos que afronta el TH son fundamentalmente la escasez de donantes y el crecimiento exponencial del número de pacientes en lista de espera, debido a los excelentes resultados del TH y al incremento de las indicaciones para el mismo. Con

la intención de paliar esta situación se produce una búsqueda de nuevas fuentes de injertos.

1.2 SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

1.2.1 Situación actual

En las últimas décadas el TH ha dejado de ser un tratamiento experimental para pasar a ser un tratamiento plenamente consolidado, establecido y eficaz para la enfermedad hepática grave. El importante desarrollo de esta terapéutica condiciona un aumento progresivo de las indicaciones para el trasplante y por tanto, del número de inclusiones en lista de espera que, sin embargo, no se acompaña de un aumento del número de donantes. Esta desproporción entre el número pacientes en espera de un órgano y la escasez de donantes es la que define la situación actual del TH en el primer mundo, caracterizada por la búsqueda de fuentes alternativas de injertos al donante cadáver en situación de muerte encefálica.

El número de pacientes que fallecen en lista de espera o cuya enfermedad progresa durante la espera hasta llegar al punto de contraindicar el TH es un problema que preocupa a todos los equipos de trasplante. Los datos registrados por la Organización Nacional de Trasplante (ONT) son reveladores. Durante el año 2017 se realizaron en España 1247 trasplantes hepáticos (tanto de adulto como infantiles). A pesar de esta cifra, al finalizar el año permanecían en lista de espera 455 pacientes (de los 1985 pacientes en lista de espera durante el 2017). Destacaban también 60 éxitos durante el mismo periodo (reflejando una mortalidad en lista de espera del 3,02%) y 152 salidas de lista por empeoramiento o contraindicación médica (7,65%).¹¹

Con el objetivo de paliar el déficit de donantes a nivel mundial, surgen diferentes estrategias como los donantes no convencionales y los donantes con criterios expandidos. El uso de todos los tipos de injertos incluidos en estas categorías ha presentado una evolución similar aunque no sincrónica. Un inicio cauteloso, marcado por la preocupación por las posibles complicaciones asociadas al empleo de injertos no idóneos, seguido del progresivo aumento de indicaciones y optimización de la adecuación de donante-receptor y la consiguiente mejoría en los resultados. Pese a que es innegable que los injertos no convencionales o de criterios expandidos se asocian a un mayor riesgo de complicaciones del TH, los aceptables resultados obtenidos han llevado a su consolidación como alternativa eficaz al donante convencional en el ambiente actual de escasez de injertos. En España se realizaron 189 TH de donante no convencional en 2017, con un marcado aumento de la utilización de donantes de muerte cardiocirculatoria (166 vs 134 realizados en 2016). El 2018 el número de TH procedentes de donante en muerte circulatoria asciende hasta 196 (Fig. 1).¹²

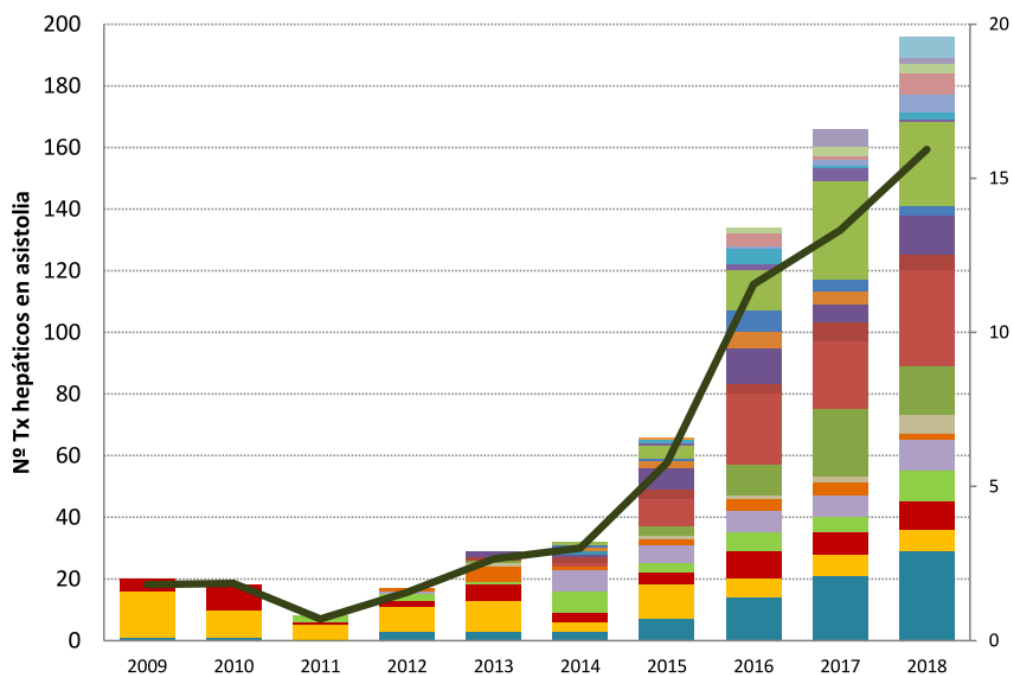


Fig. 1 Evolución del TH con donación de muerte cardiocirculatoria (ONT)¹²

1.2.2 Donantes marginales

La desproporción entre el número de pacientes incluidos en lista de espera de TH y el número de donantes disponibles, ha propiciado la aceptación de injertos sin criterios de idoneidad para ser empleados.

Los donantes marginales son aquellos cuyas características implican un mayor riesgo de fracaso del trasplante que el presentado por los donantes convencionales. No existe una descripción clara de los criterios que definen un donante marginal.¹³ Presentan una menor tolerancia a la hipoxia y por lo tanto, una mayor sensibilidad a la lesión por isquemia-reperfusión. Esto se traduce en un aumento de la incidencia de disfunción inicial del injerto y fallo primario del injerto (FPI),^{14,15} aumentando, a su vez, la morbilidad y mortalidad en el receptor.¹⁶

Como consecuencia de la mayor vulnerabilidad de estos injertos, tradicionalmente se han relacionado también con peores resultados tras el trasplante en aquellos pacientes con infección por VHC, asociándose a recidiva de la infección más precoz y agresiva. Sin embargo, como consecuencia del desarrollo de los antivirales de acción directa (AAD), la perspectiva del TH en pacientes con VHC se ha modificado drásticamente. La elevada efectividad de estos fármacos ha supuesto una importante mejoría en el pronóstico de estos pacientes, incluso en condiciones menos favorables como el trasplante con injertos marginales.

Los donantes marginales se han clasificado en donantes con criterios ampliados y donantes no convencionales (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de donantes marginales

Donantes con criterios ampliados
Donantes de edad avanzada (> 70 años)
Donantes con esteatosis hepática (> 30%)
Donantes con serología positiva para VHC
Donantes con anticuerpos frente al antígeno core del VHB
Donantes con neoplasias o antecedentes de estas
Donantes con patología benigna subyacente
Donantes no convencionales
Injerto procedente de bipartición hepática (split)
Injerto de donante vivo
Donación secuencial o en dominó
Donantes después de muerte cardiocirculatoria

A pesar del aumento del número de complicaciones asociadas a estos injertos, los resultados descritos por los múltiples estudios publicados en los últimos años son aceptables e incluso comparables a los resultados tras donación convencional.¹⁶ La evaluación del riesgo asociado al uso de donantes marginales y el establecimiento de índices de riesgo (como el Donor Risk Index; DRI¹⁷) han cobrado gran importancia, así como la adecuación donante-receptor, con la intención de minimizar el impacto de estos donantes.

La tendencia general reflejada por estos estudios es la utilización de estos donantes de riesgo aumentado en candidatos con mayor reserva funcional.¹⁸ Sin embargo, el análisis llevado a cabo por Amin *et al.*¹⁹ describe un beneficio en la supervivencia del

TH con órganos de criterios ampliados respecto a la espera de un órgano convencional en pacientes con MELD >20. El empleo de donantes marginales debe ser evaluado de forma individualizada.

Empleando el índice del DRI, Maluf *et al.*¹⁶ definen los donantes marginales como aquellos con un DRI > a 1,7. Incluyen los donantes de criterios ampliados y donantes no convencionales.

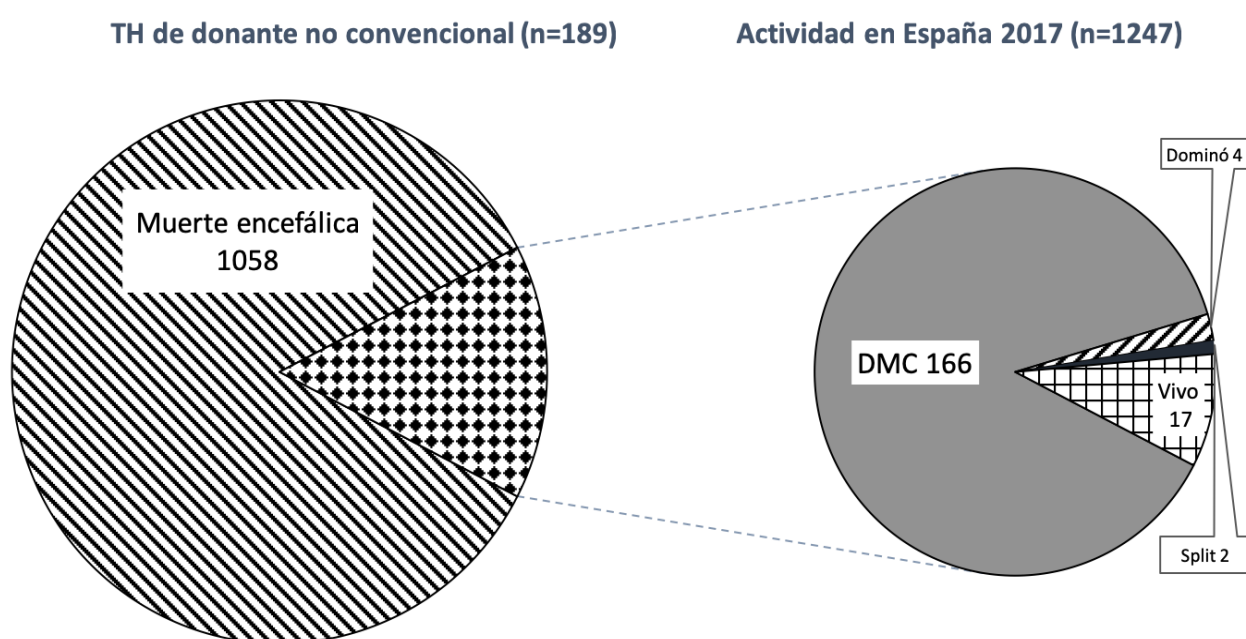


Fig. 2. TH en España de donante no convencional. Datos de la ONT (2017)¹¹

A pesar de que cada uno de los tipos de donante marginal ha demostrado resultados aceptables con el tiempo y con la experiencia acumulada de los diferentes equipos de trasplante, es necesario tener en cuenta que la interacción entre los diferentes factores de riesgo de los injertos puede tener efectos deletéreos sobre la evolución del trasplante en el receptor.

A continuación se describen los donantes marginales más frecuentemente empleados.

1.2.2.1 Donante vivo

El TH de donante vivo (THDV) se desarrolla inicialmente en el contexto del TH pediátrico.²⁰

El éxito de la técnica, desarrollada en los años 90, en receptores pediátricos permite posteriormente extenderla a receptores adultos, con el objetivo de paliar la escasez de donantes. Este tipo de trasplante cobra especial importancia en Asia, donde el acceso a donación en muerte encefálica está extremadamente limitado. Se han empleado tanto segmentos hepáticos derechos como izquierdos, en función de la experiencia de cada centro, de la relación del peso donante/receptor y de las características anatómicas del donante.²¹ El desarrollo de la laparoscopia ha permitido realizar la hepatectomía en el donante mediante esta vía, limitando así la morbilidad. Hoy en día es una técnica establecida a nivel mundial en casos seleccionados, con resultados comparables al trasplante de órganos convencionales (supervivencias a 5 años cercanas al 85%²²). Sin embargo, no está exenta de complicaciones, tanto para el receptor como para el donante. Se ha descrito una mortalidad de hasta un 0,15% tras hepatectomía derecha en el donante.²³

El THDV debe mantener un delicado balance entre garantizar la seguridad del donante y proporcionar un suficiente volumen de injerto hepático al receptor. Los avances técnicos en las pruebas de imagen permiten realizar estudios volumétricos y anatómicos en el donante con el objetivo de estimar el volumen hepático remanente tras la cirugía, así como el volumen del injerto obtenido. Sin embargo, el síndrome *small-for-size* caracterizado por encefalopatía, ascitis refractaria, colestasis y coagulopatía en el receptor, continúa siendo el principal caballo de batalla.²³ Se presenta cuando el volumen hepático trasplantado es insuficiente para suplir la demanda metabólica del receptor, con desarrollo de fallo hepático e importante

morbimortalidad asociada. Se ha asociado a una relación del peso del injerto con el peso del receptor (GRWR) inferior a 1-0,8. Múltiples estudios recientes proponen una etiología multifactorial de esta complicación, relacionada también con factores hemodinámicos como el hiperaflujo portal en el injerto. Se han planteado diversas estrategias para hacer frente a esta complicación, tanto con el objetivo de obtener injertos de mayor tamaño (hepatectomía derecha) como con el de optimizar la situación hemodinámica del injerto en el receptor y minimizar la aparición de los síntomas (esplenectomía, ligadura de la arteria esplénica, realización de shunts).^{24,25}

1.2.2.2 Injerto procedente de bipartición hepática (Split)

El primer TH de injerto parcial lo realizó Pichlmayr en Hannover en 1988, empleando los segmentos II y III en un receptor pediátrico y los segmentos I y IV-VIII en un receptor adulto. Esta técnica se desarrolló a partir del concepto de injertos hepáticos reducidos para receptores infantiles,^{26,27} con el objetivo de no desaprovechar la parte del injerto no empleada.

Los resultados de las primeras series publicadas fueron desalentadores, con una supervivencia a 3 años del 67% en los niños y del 20% en los adultos.²⁸ También se describe una mayor incidencia de complicaciones vasculares y biliares relacionadas con estos injertos. Sin embargo, en 1996 se actualiza la serie de Hamburgo, con resultados comparables a los del TH de injerto completo en casos de receptores pediátricos y adultos, con una supervivencia a 3 meses del 81,2%. Estos resultados favorables se mantienen en el tiempo, con una supervivencia actuarial por encima del 80% en la mayor parte de las series, tanto en receptores adultos como pediátricos. La incidencia de complicaciones no es desdeñable, con más de un 30% en los receptores pediátricos, fundamentalmente biliares.

En el empleo de injertos split es esencial una estricta selección de donantes y receptores. Es posible realizar la partición hepática *in situ* (durante el procedimiento de extracción del órgano) o *ex situ* (durante la cirugía de banco, lo que prolonga el tiempo de isquemia fría al que está sometido el injerto). Se ha asociado la partición *in situ* con una disminución del riesgo de sangrado en el receptor, con resultados comparables a los del TH de órgano convencional.²⁷

El uso de injertos hepáticos de bipartición está bien establecido en casos de receptor infantil (segmento lateral izquierdo) y adulto (hígado restante); sin embargo, existe mayor controversia en casos de bipartición para dos receptores adultos, debido al menor volumen de injerto que supone el lóbulo izquierdo. Los datos publicados son limitados. Azoulay *et al.*²⁹ publicaron supervivencias a 1 año comparables con las del injerto completo, sin embargo, la supervivencia del injerto está lastrada por una importante incidencia de complicaciones vasculares (6%) y biliares (22%).

1.2.2.3 Injertos con macroesteatosis > 30%

La prevalencia de macroesteatosis hepática en la población oscila entre el 10 y el 30% en los países desarrollados y continúa aumentando. Por esta razón los hígados esteatósicos son un hallazgo cada vez más frecuente.

La realización de una biopsia previa a la infusión de solución de preservación es la técnica de elección a la hora de establecer la presencia en el injerto hepático de microesteatosis (definida como la presencia de varias gotas lipídicas en el citoplasma que no desplazan el núcleo)³⁰ y macroesteatosis (gotas de grasa en el citoplasma de gran tamaño que desplazan el núcleo),³¹ así como definir el porcentaje de esta última. Habitualmente se considera macroesteatosis leve si se encuentra en menos del 30% de la muestra, moderada 30-60% y grave por encima de 60%. La presencia de

microesteatosis ha demostrado escaso efecto sobre la función del injerto,³⁰ en cambio la macroesteatosis moderada (>30%) condiciona una especial vulnerabilidad a los efectos de la isquemia-reperfusión, manifestada habitualmente como un aumento del retraso de la función del injerto y mayor incidencia de FPI. Este efecto deletéreo de la macroesteatosis se incrementa cuando se conjuga con otros factores de riesgo como el aumento del tiempo de isquemia fría o la donación en asistolia.³² Existen estudios recientes que defienden la posibilidad de emplear hígados con macroesteatosis moderada-grave con seguridad, minimizando dichos factores de riesgo.³¹

Una de las opciones más prometedoras es el uso de máquinas de perfusión para optimizar el mantenimiento de estos injertos. Éstas permiten disminuir el tiempo de isquemia y optimizar parámetros metabólicos, reduciendo el impacto de la lesión por isquemia-reperfusión y la generación de radicales libres de oxígeno (RLO). La disminución del componente graso mediante máquinas de perfusión, con o sin administración de sustancias que potencien el efecto, está siendo investigada.³³

1.2.2.4 Donantes de edad avanzada

En los últimos años se ha producido un aumento progresivo en la edad de los donantes hepáticos a nivel mundial, con la intención de aumentar el número de injertos. Inicialmente los resultados fueron desalentadores, sin embargo, el desarrollo del TH en los últimos años ha producido resultados aceptables también para este grupo de injertos. La mayoría de las series recogen datos relacionados con donantes septuagenarios y octogenarios,^{34,35} aunque existen casos aislados de donantes por encima de los 90 años.

Introducción

La edad media de los donantes en España refleja este cambio progresivo, con un aumento importante en los últimos años. En el año 2000 esta edad se situaba por debajo de los 50 años; sin embargo, los últimos datos reflejan una edad media de 61,1 años en trasplante de adultos (Fig. 3).

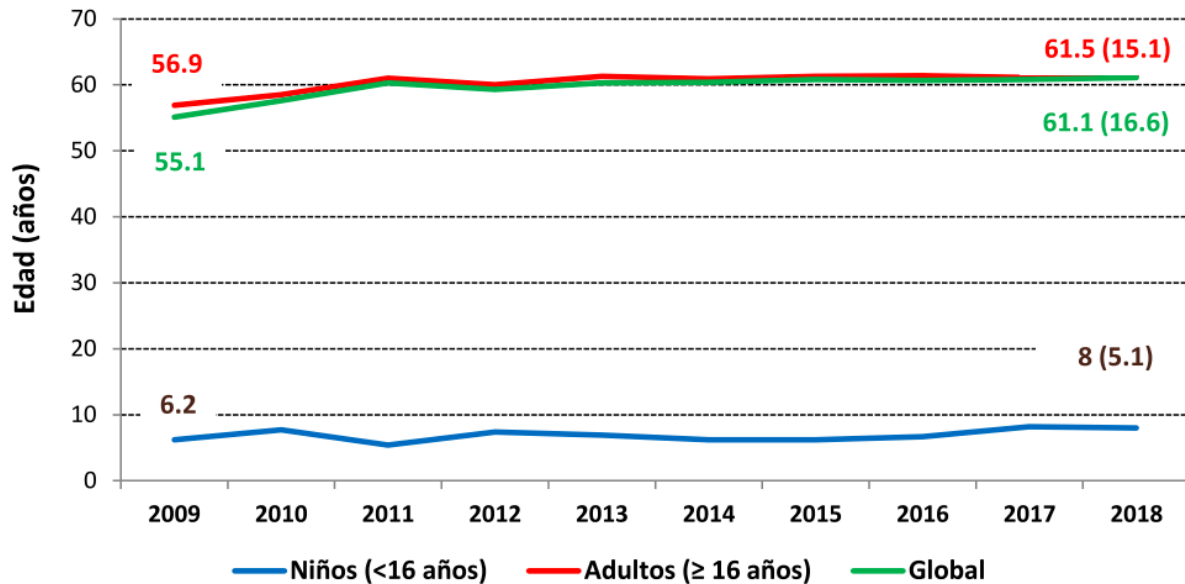


Fig. 3. Edad media de los donantes hepáticos 2009-2019 (ONT)¹²

El envejecimiento condiciona una serie de alteraciones progresivas morfológicas, hemodinámicas y funcionales. Simultáneamente, en donantes añosos existe una mayor prevalencia de comorbilidades como la diabetes, la esteatosis hepática y la arterioesclerosis. La asociación de estos factores puede condicionar una peor evolución postrasplante.

El uso de injertos procedentes de donantes añosos (por encima de 70 años) se ha relacionado con peores resultados en pacientes trasplantados por infección VHC, asociándose a recidivas de la infección más precoces y agresivas. Sin embargo, la supervivencia en pacientes sin infección VHC se sitúa en cifras similares a injertos más jóvenes (78,2% a los 5 años,³⁴ 77% a los 7 años³⁶). Hoy en día, con la utilización de antivirales de acción directa (AAD) previa al TH, la reinfección por VHC después

del TH es anecdótica, pudiéndose utilizar los donantes de edad avanzada de forma generalizada en receptores con antecedentes de infección por VHC. Los resultados favorables se relacionan con la adecuación entre donante y receptor y la minimización del tiempo de isquemia fría, a la que estos injertos son especialmente sensibles. Los resultados actuales sugieren que no existe un límite etario para la donación hepática, siempre y cuando se limiten los factores de riesgo añadidos tanto del donante como del receptor.³⁷

1.2.2.5 Otros tipos de donantes

Es posible emplear para la realización de TH injertos con lesiones benignas (como hemangiomas, quistes hepáticos o adenomas hepáticos tras su exéresis) e injertos de donantes con antecedentes de enfermedad neoplásica previa curada hace más de 10 años (salvo casos de cáncer de mama, melanoma y sarcoma de partes blandas).

Se han realizado también trasplantes dominó o secuenciales en los cuales un paciente con una enfermedad metabólica (por ejemplo, polineuropatía amiloidótica familiar tipo I), recibe un injerto de donante cadáver. A su vez, su hígado es trasplantado a otro receptor, preferiblemente de edad superior a 65 años, por el riesgo de desarrollo de la polineuropatía con el paso del tiempo.

La utilización de injertos hepáticos procedentes de donantes HBsAg (-) y anticuerpos anti-HBc (+) es posible con administración de profilaxis (antivirales y/o inmunoglobulina) para evitar la transmisión de la infección. En el caso del VHC, los injertos procedentes de donantes con serología positiva para el VHC tradicionalmente se empleaban exclusivamente en receptores con diagnóstico previo de infección por VHC. El uso de los nuevos AAD, de efectividad cercana al 100%, ha permitido redibujar las fronteras en el uso de injertos con serología positiva. El protocolo más

reciente en nuestro centro permite ofrecer la donación de estos injertos de forma universal, siempre y cuando la biopsia del injerto muestre ausencia de lesión por el virus o fibrosis mínima (F0-F1).

1.3 INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Las indicaciones del TH se exponen en la Tabla 2.³⁷

1.3.1 Fallo hepático agudo o fulminante

Consiste en una pérdida repentina de función hepática debida a la destrucción de hepatocitos en un hígado previamente sano. De etiología variada, con frecuencia permanece indeterminada.³⁸ El uso de índices pronósticos como los criterios del *King's College* están aceptados en la mayoría de los centros como herramienta para predecir la mortalidad de esta patología.³⁹

1.3.2 Insuficiencia hepática crónica o cirrosis

La indicación de trasplante hepático se establece cuando existe importante déficit de función hepática (establecido por índices como el MELD y el Child-Pugh), previsión de complicaciones a corto plazo o síntomas refractarios al tratamiento.

Tabla 2. Indicaciones de trasplante hepático³⁷

Fallo hepático agudo o fulminante
Enfermedades víricas
Infección por virus de la hepatitis B (VHB)
Infección por virus de la hepatitis C (VHC)
Otros
Enfermedad hepática autoinmune
Enfermedad hepática alcohólica
Enfermedades hereditarias o metabólicas
Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)
Hemocromatosis hereditaria
Déficit de alfa-1-antitripsina
Enfermedad de Wilson
Amiloidosis
Hiperoxaluria
Defectos del ciclo de la urea
Tirosinemia
Alteración del metabolismo de aminoácidos
Otras
Enfermedades colestásicas
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Cirrosis biliar secundaria: atresia de vía biliar, lesión iatrogénica de vía biliar, síndrome de Alagille, otras
Lesiones malignas
Hepatocarcinoma
Colangiocarcinoma
Carcinoma fibrolamelar
Otros
Poliquistosis hepática
Enfermedades vasculares
Síndrome de Budd-Chiari
Otras

1.3.2.1 Infección por virus de la hepatitis B (VHB)

Aproximadamente 360 millones de personas en el mundo sufren infección crónica por VHB. El momento de la transmisión del virus es determinante en la progresión a hepatitis crónica (definida como la persistencia de HbsAg más de 6 meses), que

supone un importante factor de riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma a nivel mundial.

Existen diversos fármacos antivirales disponibles para el tratamiento de la infección VHB.⁴⁰ Los resultados del TH por cirrosis VHB son excelentes, con una supervivencia superior al 75% a los 5 años. El desarrollo de la terapia antiviral (entecavir, tenofovir, etc.) y la inmunoglobulina antihepatitis B (HBIG) han permitido disminuir las recidivas de la infección VHB postrasplante hasta el 10%.

1.3.2.2 Infección por virus de la hepatitis C (VHC)

La hepatitis C afecta a mas de 170 millones de personas en el mundo. La mayor parte de los pacientes infectados (hasta un 80%) desarrollan hepatitis C crónica. De esos pacientes, aproximadamente el 20% evolucionarán hasta la cirrosis. El riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma una vez establecida la cirrosis es de 3-8% anual.⁴¹

El tratamiento de la hepatitis C ha cambiado de forma radical desde 2011 con la introducción de los AAD, que permiten obtener tasas de respuesta viral sostenida (RVS) en más del 95% de los casos. Se predice una disminución del número de trasplantes por cirrosis VHC en los próximos años.⁴²

Los resultados del trasplante en el contexto de la infección VHC estaban condicionados por la alta tasa de recidiva. Aunque los esquemas de tratamiento de la infección en el contexto del TH con los nuevos AAD no están firmemente establecidos, el pronóstico de esta patología ha cambiado radicalmente.

1.3.2.3 Enfermedad hepática alcohólica

La enfermedad hepática alcohólica comprende un amplio espectro de manifestaciones, como la esteatosis hepática, la hepatitis alcohólica y la cirrosis hepática asociada o no a hepatocarcinoma.^{43,44} Es una de las principales indicaciones

de TH en el mundo, entre el 15 y el 30%. La experiencia mundial ha demostrado que la supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica es comparable o incluso superior a otras indicaciones de trasplante.⁴⁵

1.3.2.4 Esteatohepatitis no alcohólica

La esteatosis hepática no alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) han aumentado de forma exponencial en los últimos años, hasta un 33% en los países desarrollados. Dada su prevalencia y frecuente progresión a insuficiencia hepática, supone la segunda indicación de trasplante en EE.UU. Los resultados del TH en estos pacientes son comparables a los de otras patologías; sin embargo, los pacientes con EHNA presentan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares postrasplante.⁴⁶ La recidiva tras el TH se sitúa entre el 20 y el 40%.^{47,48}

1.3.2.5 Hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma es el tumor primario hepático más frecuente y la tercera causa de mortalidad por cáncer. Generalmente se relaciona con la enfermedad hepática crónica, como la hepatitis por VHB. En pacientes cirróticos se establece un programa de cribado con control ecográfico cada 6 meses con o sin alfa fetoproteína.^{49–52}

La resección quirúrgica es de elección en lesiones precoces sobre hígado sano. No se ha definido un tamaño de lesión que cointraindique el tratamiento quirúrgico, sin embargo, la invasión de estructuras vasculares y la extensión extrahepática son criterios de irresecabilidad.⁵⁰

En caso de lesiones irresecables o cirrosis establecida con gradiente de hipertensión portal, el TH es el único procedimiento con posibilidad curativa. La indicación habitualmente se limita a lesiones que cumplan los criterios de Milan (un único nódulo ≤ 5 cm o hasta 3 nódulos ≤ 3 cm) desarrollados por Mazzaferro en 1996.⁵³ En estas

condiciones, el TH ha demostrado una supervivencia > 70% a los 5 años, con recidivas inferiores al 15%. Se han desarrollado esquemas de tratamiento más amplios, como los criterios Up-To-Seven (máximo 7 nódulos, con diámetro máximo de 7 cm)⁵⁴ o San Francisco (1 lesión \leq 6,5 cm de diámetro o 2-3 lesiones, cada una \leq 4,5 cm, con una suma de los diámetros \leq 8 cm), con un cierto aumento del riesgo de recidiva tumoral.⁴⁹

1.4 LESIÓN POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN (I-R)

El proceso de la donación de órganos implica necesariamente un periodo de isquemia más o menos prolongada, acompañada por un fenómeno de reperfusión, en el momento del reestablecimiento del flujo sanguíneo al órgano. En el caso de los donantes con muerte circulatoria (DMC) tipo IIA, estos fenómenos cobran especial importancia, al estar este órgano sometido a varios periodos de isquemia (parada cardiorrespiratoria, 5 minutos de espera previos a la certificación de la muerte), acompañados de periodos de mantenimiento prolongados (reanimación extrahospitalaria, tiempo en cardiocompresor y tiempo en perfusión regional normotérmica). Esto se acompaña del periodo de isquemia durante la preservación en frío, común a todos los donantes. La lesión por I-R se ha asociado hasta con un 12% de FPI y tasas del 15-25% de disfunción del injerto a largo plazo.⁵⁵

La isquemia se define como una situación de déficit de oxígeno y aporte de sustrato metabólico a un tejido, que condiciona el metabolismo anaeróbico de la glucosa, un consumo anormal de glucógeno y la depleción de ATP (adenosín trifosfato). El fracaso de la bomba Na⁺/K⁺ dependiente de ATP conduce a edema celular, acidosis intracelular y aumento de la concentración de calcio citoplasmático y, eventualmente, a la destrucción de hepatocitos.^{15,56} La depleción de energía conduce a la activación de enzimas proteolíticas, degradación del glicocálix endotelial con adhesión de leucocitos y plaquetas y alteración en la microcirculación.⁵⁷ La acumulación de

20

metabolitos y productos celulares tóxicos desencadena una marcada respuesta inflamatoria que se suma a la situación de estrés oxidativo característica de la fase de reperfusión, tras la recuperación del aporte sanguíneo al órgano.⁵⁸

La lesión por isquemia-reperfusión, que perpetúa la destrucción parenquimatosa iniciada durante el periodo de isquemia, se desarrolla de forma secuencial, con una fase inicial con formación de radicales libres de oxígeno (RLO) que producen peroxidación lipídica, alteración de la permeabilidad mitocondrial y de membrana, y finalmente la necrosis o apoptosis de hepatocitos y células endoteliales.⁵⁶ Simultáneamente se produce una liberación de citoquinas inflamatorias, fundamentalmente por parte de las células de Kupffer, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, interleukina 6, IL-1 y eicosanoides,⁵⁶ que desencadena una respuesta inflamatoria secundaria mediada por neutrófilos, característica de la segunda fase de la lesión por isquemia-reperfusión, que se mantiene incluso 48 horas tras la reperfusión. Durante esta fase se perpetúa la lesión hepática iniciada por RLO y proteasas, asociada a vasoconstricción y aumento de agregación plaquetaria, prolongando también la alteración microcirculatoria.¹⁵ El epitelio biliar muestra una especial vulnerabilidad al daño tisular producido por la reperfusión y la isquemia fría.^{57,59,60}

Minimizar los efectos de esta importante lesión I-R en el injerto hepático cobra especial interés debido al progresivo aumento de la utilización de injertos marginales, característicamente susceptibles a los efectos de esta isquemia-reperfusión, lo que condiciona un aumento de morbilidad y mortalidad en el receptor. Se han desarrollado diversos fármacos con este objetivo, ninguno de los cuales ha demostrado relevancia clínica. La complejidad logística de la donación Maastricht tipo IIA dificulta además la aplicación de cualquier medida previa a la donación con el objetivo de limitar las

lesiones I-R. En este contexto, y teniendo en cuenta la significativa vulnerabilidad de los injertos procedentes de DMC IIA al proceso de isquemia-reperfusión, surgen diversas estrategias para minimizar la isquemia, reduciendo fundamentalmente el tiempo de preservación en frío y el periodo de recalentamiento.¹⁵ El mantenimiento del donante en PRN mediante máquinas de circulación extracorpórea permite reestablecer un flujo sanguíneo oxigenado a los órganos abdominales en condiciones de normotermia, minimizando la destrucción parenquimatosa asociada a la isquemia.

A la hora de reducir el daño producido durante la preservación en frío destacan las máquinas de preservación, que emplean diferentes sistemas para mantener una circulación continua en el injerto *ex vivo*. Esto garantiza el aporte de oxígeno y sustrato metabólico y la eliminación de detritus metabólicos. Permiten una mejor preservación de la microcirculación hepática, la monitorización de la función del injerto y la administración de fármacos; así, la optimización del órgano durante la preservación podría permitir incluso recuperar injertos que no se considerarían válidos tras la preservación en frío.⁶¹ Existen máquinas de preservación que actúan en condiciones de normotermia (35-37°C), subnormotermia (13-34°C) e hipotermia (0-12 °C).^{15,61-63}

La técnica de la perfusión hepática regulada consiste en reperfundir el injerto tras el periodo de isquemia con una solución oxigenada, rica en nutrientes y deplecionada de leucocitos (en condiciones de temperatura y presión de administración controladas), previo a la reperfusión sanguínea convencional. Los resultados del estudio experimental de Hong *et al.*⁵⁵ sugieren que esta técnica podría mejorar la recuperación hepatocitaria tras la isquemia y facilitar la recuperación funcional hepática.

Otra alternativa para mitigar los efectos de la I-R es el preacondicionamiento isquémico hepático, que consiste en producir deliberadamente un breve periodo de

isquemia hepática (5-10 minutos), seguido por un periodo de reperfusión, previo al inicio de la isquemia definitiva tras la extracción del injerto.⁶⁴ A pesar de que esta técnica ha mostrado resultados prometedores, con mejoría de la recuperación hepática tras la isquemia, su uso en el contexto del TH no está establecido hoy en día.

1.5 DONACIÓN DE MUERTE CIRCULATORIA (DMC)

1.5.1 Definición

La donación después de muerte circulatoria (*Donation After Circulatory Death*, DCD) se define como aquella que se produce en el contexto de una parada cardiorrespiratoria irreversible (cese irrecuperable de las funciones circulatoria y respiratoria).⁶⁵ Esto implica necesariamente un periodo de isquemia al que están sometidos los órganos previo al inicio del proceso de donación, ausente en los casos de donación en muerte encefálica.

El desarrollo de la donación después de muerte circulatoria, inicialmente llamada a corazón parado (*non-heart-beating donors*) o donación en asistolia, comienza ligado al trasplante renal, como una respuesta a la escasez de órganos procedentes de otras fuentes.

Los orígenes de la donación a corazón parado son paralelos a la historia del trasplante. Hasta el establecimiento de la legislación que regula la muerte encefálica, todos los injertos se obtenían tras la muerte por criterios cardiorrespiratorios. Ante la aparición de una nueva fuente de órganos con características más favorables, la donación por muerte encefálica, esta práctica se abandonó en los años 70, dado que se asociaba a una elevada incidencia de fallo primario del injerto.⁶⁶

El diagnóstico de muerte por criterios circulatorios y respiratorios previa a la donación a corazón parado se establece de la siguiente manera en el Real Decreto 1723/2012.⁶⁷

- Constatación de forma inequívoca de ausencia de circulación y de ausencia de respiración espontánea, ambos hechos durante un período no inferior a cinco minutos.
- Aplicación previa de maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada durante un periodo de tiempo adecuado, según las características del paciente y las circunstancias de la parada, que han resultado infructuosas. Se deben aplicar los protocolos de reanimación cardiopulmonar avanzada establecidos.
- En los casos de temperatura corporal inferior o igual a 32°C se deberá recalentar el cuerpo antes de poder establecer la irreversibilidad del cese de las funciones circulatoria y respiratoria y, por lo tanto, el diagnóstico de muerte.
- La ausencia de circulación se demostrará mediante la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos: asistolia en un trazado electrocardiográfico continuo, ausencia de flujo sanguíneo en la monitorización invasiva de la presión arterial o ausencia de flujo aórtico en un ecocardiograma.

1.5.2 Clasificación

La parada cardíaca irrecuperable que caracteriza a este tipo de donantes puede producirse en diferentes circunstancias, con diferentes implicaciones sobre la donación. En respuesta a estas diferencias se genera en 1995 la clasificación de Maastricht durante el primer *International Workshop on Non-Heart-Beating-Donors* en Maastricht (Países Bajos).⁶⁸ En esta clasificación inicial se incluyen 4 categorías de donantes, de las cuales se consideraría asistolia controlada la categoría III, mientras

que las categorías I, II y IV constituirían lo que se llamo inicialmente asistolia no controlada.^{65,69} La clasificación se detalla en la Tabla 3.

Tabla 3. Clasificación de la donación después de muerte circulatoria⁶⁸

Tipo I (<i>Dead on arrival</i> – Fallecido a su llegada):
Paciente fallecido en el ambiente extrahospitalario, y trasladado al hospital sin intento de reanimación por causa evidente.
Tipo II (<i>Unsuccessful resuscitation</i> – Resucitación infructuosa):
Paciente que sufre una parada cardiorrespiratoria atendida por los equipos de emergencia, y, tras el intento infructuoso de resucitación, se traslada al hospital como potencial donante.
Tipo III (<i>Awaiting cardiac death</i> – En espera de muerte cardíaca):
Paciente ingresado en un centro hospitalario, con diagnóstico de daño cerebral irreversible insuficiente para declarar la muerte encefálica. Tras la retirada de medidas de soporte vital, la parada cardiorrespiratoria tiene lugar.
Tipo IV (<i>Cardiac arrest in a brain-dead donor</i> – PCR en DME):
Paciente en muerte encefálica o en proceso de diagnóstico de la misma, en el que tiene lugar una parada cardíaca inesperada e irrecuperable previa a la donación.

Esta clasificación ha sufrido consecutivas modificaciones durante los últimos años, con la intención de reflejar la complejidad de la donación a corazón parado. En 2011 se genera la Clasificación Maastricht Modificada de DCD (Madrid), que divide la categoría II en los tipos: IIA (la parada cardiorrespiratoria acontece en el ambiente extrahospitalario y es preciso el traslado del potencial donante al hospital manteniendo soporte ventilatorio y compresión cardíaca) y IIB (la parada cardiorrespiratoria tiene lugar en el hospital).

Posteriormente surge la Clasificación Maastricht Modificada,⁷⁰ con múltiples subclasificaciones que definen con mayor precisión las circunstancias de la parada cardiorrespiratoria y la inclusión de la eutanasia (tipo V) como potencial fuente de donación.⁶⁸

Por último en París (2013) se acuerda la Clasificación Maastricht Modificada, actualmente en uso, que mantiene las categorías originales I-IV, puntualizando la localización de la parada cardiorrespiratoria, extra o intrahospitalaria (A y B, respectivamente) en las categorías I y II. También añade en las categorías I, II y IV que la parada cardiorrespiratoria acontece de forma repentina e imprevista, al contrario que la categoría III en la que la PCR es esperada, tras la retirada programada de medidas de soporte. Hoy en día se denominan donantes de muerte circulatoria o DMC.

1.5.3 Aspectos ético-legales

El marco legal para la donación a corazón parado se establece en la Ley General 30/1979 del 27 de octubre sobre extracción y trasplante de órganos y el Real Decreto 1723/2012 del 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. En él se establecen los criterios diagnósticos de la muerte cardiorrespiratoria y los requisitos para la donación a corazón parado.⁶⁷

Respecto a la DMC tipo III, la limitación de esfuerzos terapéuticos de un paciente con daño neurológico irreversible es el principal punto de controversia. Esta decisión debe ser tomada de acuerdo con las recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico, desarrolladas por el Grupo de Bioética de la SEMICYUC;⁷¹ de forma

previa al inicio del proceso de donación y de acuerdo con la familia; sin tener en consideración la posibilidad de donación. No debe existir implicación ninguna del equipo de trasplante o de coordinación en el proceso previo a la donación. Existe la posibilidad de aplicación de medidas añadidas para optimizar la donación, como la administración de fármacos o la canulación previa al fallecimiento. Estas medidas requieren el consentimiento específico de la familia tras recibir la información adecuada.

La posibilidad de donación de órganos se considera parte de los cuidados del final de la vida. Si la parada no tiene lugar, se retomarán los cuidados de confort necesarios.

La donación a corazón parado tipo IIA exige la existencia de una PCR considerada irreversible tras la aplicación de todas las medidas necesarias. La legislación española considera a todas las personas potenciales donantes de órganos, salvo que hayan expresado la voluntad contraria en vida.⁶⁷ Por esta razón, es posible tomar medidas para mantener la perfusión de los órganos de forma inicial, asegurando el cumplimiento de la voluntad del donante durante la entrevista familiar.⁷²

Los potenciales receptores de trasplante con injerto procedente de DMC tanto tipo IIA como tipo III, son informados adecuadamente de las características y potenciales complicaciones asociadas a estos injertos y, aquellos que aceptan dicha donación, reciben y firman un consentimiento informado específico antes de la inclusión en lista de espera.

1.5.4 Donación de muerte circulatoria controlada (DMCc) o tipo III. Revisión de la literatura

Sin duda la mayor experiencia en el momento actual a nivel mundial en relación con los donantes a corazón parado se refiere fundamentalmente a los DMC tipo III. La

implementación de la DMC III en nuestro país ha sufrido un importante retraso respecto a otros países de nuestro entorno, actualizándose en los dos últimos años.

Se han publicado numerosas series comparando los resultados del trasplante hepático con DMC III con el TH con DME. Desde un primer momento se identifica una disminución en la supervivencia tanto del receptor como del injerto procedente de DMC y un aumento de la incidencia de complicaciones biliares (a expensas fundamentalmente de la colangiopatía isquémica, con una prevalencia descrita superior al 30%) y FPI (entre 2-3%) en este grupo.⁷³⁻⁷⁷ El aumento de la incidencia de trombosis de la arteria hepática en DMC no se ha confirmado en estudios posteriores.⁷⁸

Las publicaciones más recientes reflejan la mayor experiencia de los diferentes equipos, que obtienen resultados en cuanto a supervivencia comparables a los de la DME. Se realiza una selección estricta tanto de donantes como de los receptores, con el objetivo de minimizar los factores asociados a complicaciones postrasplante (por ejemplo, tiempo de isquemia fría >8 horas o tiempo de isquemia caliente funcional del donante superior a 20-30 minutos).⁷⁸ Se ha logrado una importante reducción de la incidencia de CI (en torno al 10% en algunas series), sin embargo, esta complicación continua siendo el principal obstáculo en la evolución del TH con DMC.^{79,80}

De forma global, la diferencia de supervivencia de DMC comparada con DME es mayor durante el primer año postrasplante, con una evolución posterior paralela. Esto se debe probablemente al aumento de prevalencia de FPI y a la probabilidad de desarrollo de colangiopatía isquémica en estos donantes durante el primer año. Los

resultados obtenidos en las series más importantes de TH con donantes por muerte circulatoria controlada se exponen en la Tabla 4.

Tabla 4. Experiencia mundial en trasplante hepático procedente de DMC Maastricht III

Autor	Centro	Año	N	Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	FPI	CB	RTH
Chan ⁸⁰	Seattle	2008	52 DMC	-	.	0%	CI (13.7%)	
			334 DME	-	-	3.3%	CI (1%) ♦	
De Vera ⁷⁴	Pittsburgh	2009	141 DMC	5a: 70% 10a: 57%	5a: 56% 10a: 44%	12%	25%	18%
			282 DME	5a: 76% 10a: 64%	5a: 73% 10a: 63% ♦	3% ♦	13% ♦	7% ♦
Grewal ⁹⁴	Florida	2009	108 DMC	3a: 88.1% 5a: 88.1%	3a: 74.5% 5a: 71%	3.7%	NABS 8.3%	14.8%
			1328 DME	3a: 88.1% 5a: 77.2%	3a: 74.7% 5a: 69.1%	1.4%	NABS 1.9% ♦	9.3%
Dubbeld ⁷⁵	Netherlands	2010	55 DMC	1a: 85% 3a: 80%	1a: 74% 3a: 68%	2%	NABS 24%	18%
			471 DME	1a: 86.3% 3a: 80.8%	1a: 80.4% 3a: 74.5%	1.5%	NABS 7.9% ♦	10.4%
Foley ⁷³	Wisconsin	2011	87 DMC	5a: 68% 10a: 54%	5a: 56% 10a: 43%	2.3%	47% CI (34%)	19%
			1157 DME	5a: 81% 10a: 67% ♦	5a: 76% 10a: 60% ♦	1.2%	26% ♦ CI (1%) ♦	4.8% ♦
Blok ⁷⁸	Netherlands Belgium	2016	126 DMC	5a: 68% 10a: 56%	5a: 54% 10a: 44%	-	-	14%
			1264 DME	5a: 71% 10a: 53% ♦	5a: 66% ♦ 10a: 47%	-	-	5.8% ♦
Croome ⁷⁹	Florida	2017	300 DMC	3a: 86.1% 5a: 80.3%	3a: 78.4% 5a: 73.2%	-	27% CI (11.7%)	3%
			300 DME	3a: 85.1% 5a: 79.5%	3a: 82.2% 5a: 77.1%	-	17.7% ♦ CI (2%) ♦	4%

** DMC (donante con muerte circulatoria), DME (donante con muerte encefálica), CB (complicaciones biliares), CI (colangiopatía isquémica), NABS (estenosis biliar no anastomótica), FPI (fallo primario del injerto), RTH (rettrasplante), ♦ (diferencias estadísticamente significativas).

1.5.5 Donación de muerte circulatoria no controlada (DMCnc) tipo IIB.

Revisión de la literatura

La experiencia inicial en DMCnc se publica en relación con donantes DMC categoría IIB, es decir, donantes tras parada cardiorrespiratoria no prevista acontecida en el hospital. La primera referencia a la donación hepática en casos de DMC tipo IIB aparece en 1995, en un artículo publicado por Casavilla *et al.* (Pittsburgh)⁸¹ en relación con la experiencia en trasplante renal y hepático procedente de DMC, en el que se incluyen 6 trasplantes hepáticos de DMC IIB. La extracción del órgano se realiza mediante técnica "super rápida". Los resultados descritos incluyen una supervivencia del injerto al año de 17% y del receptor de 67% y dos casos de FPI. Busuttil menciona en su revisión sobre la situación del trasplante hepático en 2003⁸² la realización de 16 trasplantes hepáticos de DMC IIB, con una supervivencia al año de receptor e injerto de 88% y 75% respectivamente y un único caso de FPI.

1.5.6 Donación de muerte circulatoria no controlada extrahospitalaria (DMCnc) o tipo IIA

1.5.6.1 Definición

La donación de muerte circulatoria tipo IIA es aquella en la que se produce una parada cardiorrespiratoria presenciada, irreversible en el ambiente extrahospitalario. Esta es atendida de forma inmediata por los servicios de emergencia, quienes, tras intentos infructuosos de resucitación, activan el protocolo de donación y proceden al traslado del potencial donante manteniendo soporte ventilatorio y compresiones cardíacas.

1.5.6.2 Revisión de la literatura

La experiencia mundial en trasplante hepático procedente de donación de muerte circulatoria Maastricht IIA es limitada, con escasas series publicadas, limitado número de pacientes y datos dispares.

Otero *et al.*⁸³ describieron 20 casos de TH de DMC tipo IIA. En 6 de los donantes se realizaron maniobras de compresión cardíaca y abdominal para el mantenimiento de los órganos y en 14 casos se empleó bypass cardiopulmonar. Describieron una supervivencia de receptor e injerto de 80% y 55%, respectivamente, tras dos años de seguimiento; 5 casos de FPI (1 fallecimiento y 4 casos de retrasplante), 1 retrasplante por complicaciones biliares y 3 fallecimientos por otras causas. La prevalencia de complicaciones biliares (estenosis) fue del 30%. El estudio describe una importante variabilidad de resultados en función de la técnica empleada para el mantenimiento del donante. Más tarde, el mismo equipo describió los resultados de 9 TH de DMC IIA mantenidos mediante maniobras de compresión cardíaca y abdominal, con 1 caso de retrasplante por FPI (11%).⁸⁴ Un análisis posterior recogió los datos relativos a las complicaciones biliares tras completar 27 TH, con supervivencia a los 5 años de paciente e injerto de 62% y 49% respectivamente y un 18% de FPI. El 41,7% de los pacientes de esta serie presentaron algún tipo de complicación biliar, con un 25% de estenosis no anastomóticas de tipo isquémico.⁸⁵

En 2007 Fondevila *et al.*⁶⁹ publicaron la primera serie de trasplantes de DMC IIA con mantenimiento mediante NECMO (*normothermic extracorporeal membrane oxygenation*) con 10 casos. Describieron dos casos de retrasplante (por FPI y trombosis de arteria hepática, respectivamente) y un caso de estenosis de anastomosis biliar. La supervivencia del injerto al año fue del 50% y la supervivencia del receptor del 70%.

En 2012 el mismo equipo publicó una actualización de sus resultados, tras completar 34 TH.⁸⁶ La supervivencia al año del paciente e injerto fue de 82% y 70%, respectivamente; con 4 casos de complicaciones biliares (de los cuales 3 se diagnostican como colangiopatía isquémica). El artículo hace hincapié en la escasa rentabilidad de este protocolo de donación, con 400 activaciones por potenciales donantes, la mayoría rechazados posteriormente.

Los últimos datos publicados por Hessheimer *et al.*⁸⁷ también del hospital Clinic de Barcelona (43 casos de DMC IIA) describen una prevalencia de lesiones biliares de tipo isquémico (ITBL) del 12% y un 9% de casos de FPI, que condicionan una supervivencia al año del injerto de 74%.

La tercera serie publicada en España, por Jiménez-Galanes *et al.*⁸⁸ describe los primeros 20 TH de DMC IIA realizados en el Hospital “12 de Octubre”, presentando los datos iniciales de nuestra serie. El mantenimiento del donante se realiza en todos los casos mediante NECMO, obteniendo una supervivencia de paciente e injerto de 85,5% y 80% respectivamente al año. Se describen 2 casos de FPI (ambos casos precisaron trasplante, uno de ellos sin éxito) y un único caso de colangiopatía isquémica sin otros tipos de complicación biliar, con un seguimiento muy corto.

En 2015 se publicó la experiencia multicéntrica francesa, de donación de muerte circulatoria IIA. Realizaron 13 trasplantes hepáticos, con mantenimiento del donante mediante ANOR (recirculación oxigenada normotérmica abdominal, PRN). Sólo el 4% de las activaciones del protocolo de donación condujeron a un TH. Describieron 3 casos de FPI que precisaron trasplante (23%) y una supervivencia al año de paciente e injerto de 85% y 69%, respectivamente. Describieron un caso de estenosis biliar anastomótica y un caso de estenosis biliar no anastomótica.⁸⁹

En conclusión, la experiencia publicada respecto a la DMC tipo IIA está lastrada por el limitado número de casos y, en muchas ocasiones, seguimientos de duración insuficiente para valorar el impacto real de las complicaciones inherentes a este tipo de procedimiento. A pesar de ello, la mayoría de las series describen una supervivencia adecuada que permite considerar los DMC IIA como una fuente aceptable de injertos en la situación actual de escasez de órganos. En la Tabla 5 podemos observar los resultados de las diferentes series publicadas.

Tabla 5. Experiencia mundial en trasplante hepático procedente de DMC Maastricht II A

AUTOR	CENTRO	AÑO	N	Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	FPI	Complicaciones biliares/ CI
<i>Otero</i> ⁸³	La Coruña	2004	20	2a: 80%	2a: 55%	25% (5)	30% (6)
<i>Quintela</i> ⁸⁴	La Coruña	2005	9	-	-	11% (1)	-
<i>Fondevila</i> ⁶⁹	Barcelona	2007	10	1a: 70%	1a: 50%	10% (1)	10% (1)
<i>Suárez</i> ⁸⁵	La Coruña	2008	27	5a: 62%	5a: 49%	18%	42% / 25%
<i>Jiménez-Galanes</i> ⁸⁸	Madrid	2009	20	1a:85,5%	1a: 80%	10% (2)	5% (1)
<i>Fondevila</i> ⁸⁶	Barcelona	2012	34	1a: 82%	1a: 70%	-	12% / 8% (3)
<i>Savie</i> ⁸⁹	Francia	2015	13	1a: 85%	1a: 69%	23% (3)	15% (2) / 8% (1)
<i>Hessheimer</i> ⁸⁷	Barcelona	2016	43	-	1a: 74%	9%	- / 7%
<i>Jiménez</i> ⁹³	Madrid	2019	75	5a: 71,5%	5a: 63,6%	8% (6)	30,6% (23) / 16% (12)

1.5.6.3 Características de la donación de muerte circulatoria tipo IIA

Una característica diferencial de los DMC frente a la clásica DME es la necesidad de minimizar el tiempo de isquemia caliente funcional. En una DME, en condiciones de estabilidad hemodinámica, el tiempo de extracción del órgano no es un factor relevante. Sin embargo, en el contexto de la PCR se produce un aumento del insulto

isquémico sufrido por el injerto, que condiciona de forma importante la evolución posterior del receptor. Se han generado diversas estrategias de extracción con el fin de minimizar el tiempo de isquemia y el impacto de ese tiempo en el injerto.

De forma inmediata tras la parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria, se inician las maniobras de mantenimiento del donante. El protocolo en nuestro centro incluye el uso de cardiocompresor mecánico hasta que sea posible iniciar la perfusión regional abdominal. El grupo de La Coruña realiza un mantenimiento combinado mediante compresiones mecánicas torácicas y contrapulsación abdominal simultánea.⁸⁴

De forma general, existen tres tipos de estrategia de preservación en la DMC:

- Extracción "súper rápida": tras el diagnóstico de la muerte se inicia un procedimiento rápido con acceso inmediato a la aorta infrarrenal que se canula para iniciar la perfusión con líquido de preservación. Se asegura el drenaje venoso vía vena cava infrarrenal o apertura de aurícula derecha y se realiza el clampaje aórtico supraceliaco. La canulación y perfusión portal, así como el lavado de vía biliar, se realizan *in situ* o tras la extracción del injerto (Fig. 4).^{77,84}
- Canulación e inicio de la PRN tras la comprobación del éxitus después de 5 minutos de observación.

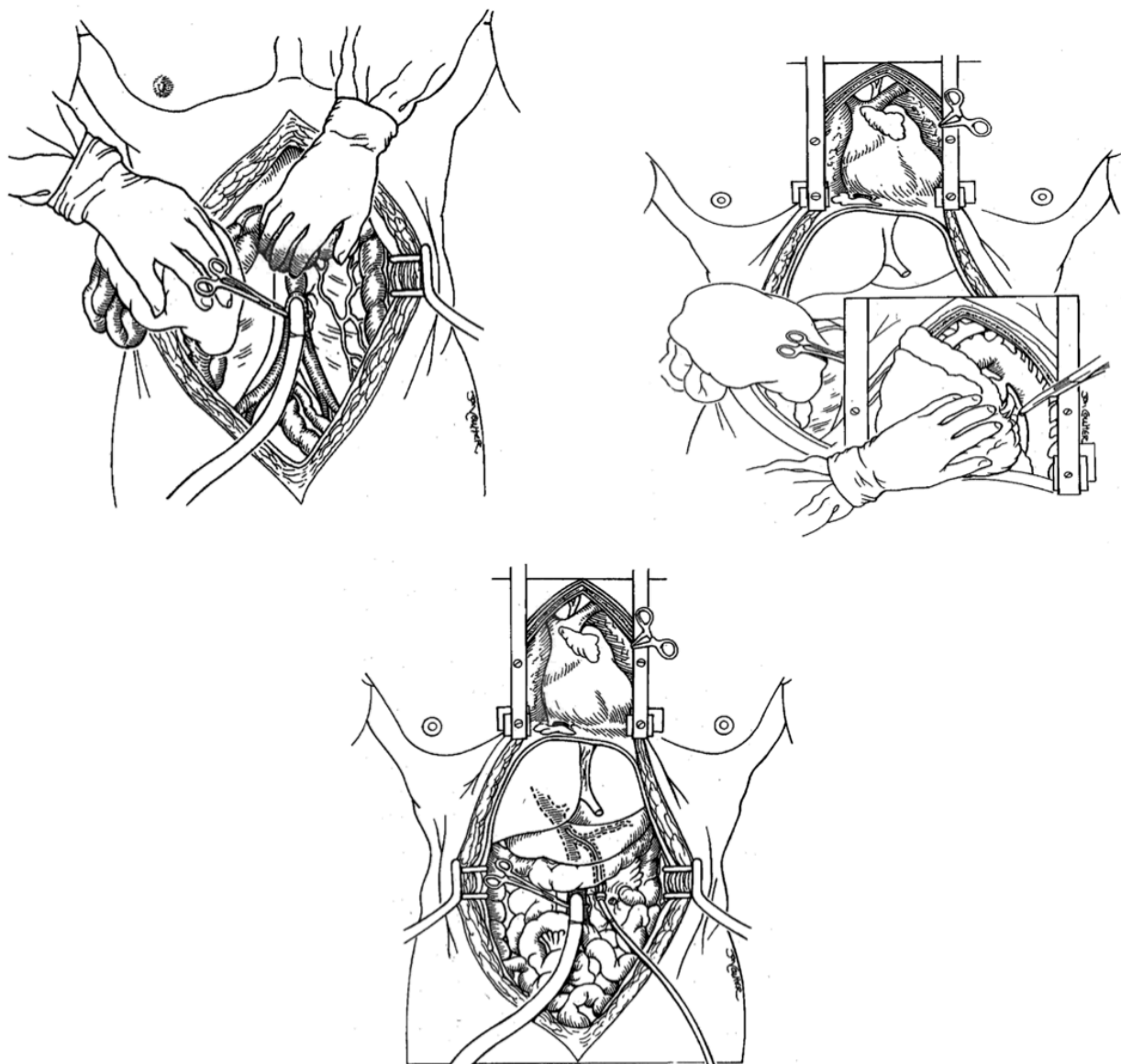


Fig. 4. Representación esquemática de la técnica de extracción "super rápida"⁸¹

Otros tipos de maniobras de preservación, como la perfusión *in situ* (con solución de preservación a través de los vasos femorales) y la recirculación hipotérmica parecen condicionar peores resultados hepáticos.⁹⁰

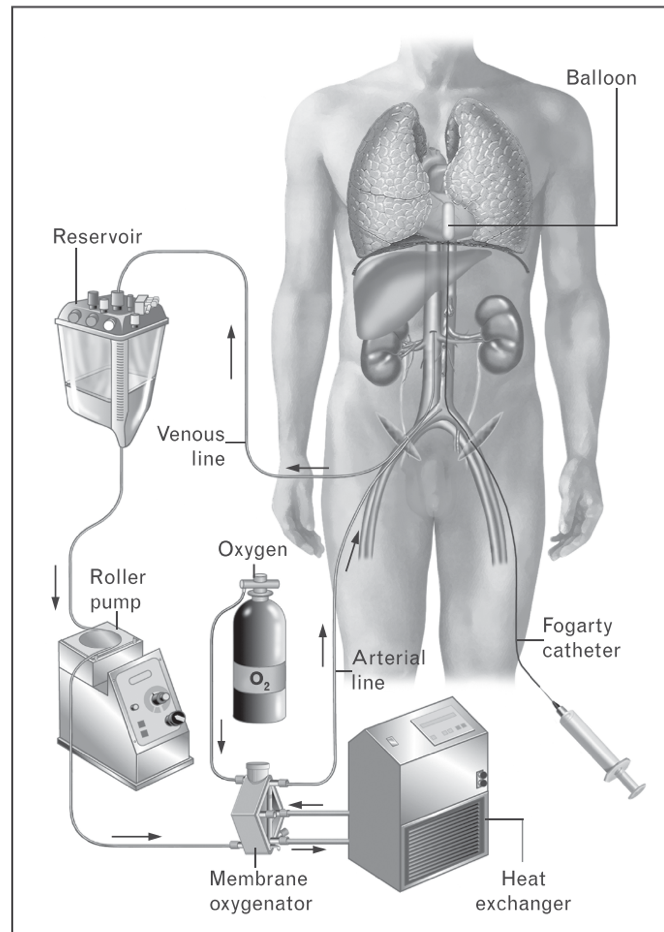


Fig. 5. Representación esquemática de la PRN ⁸⁷

1.5.6.4 Perfusión regional normotérmica

El mantenimiento del donante mediante recirculación normotérmica o perfusión regional normotérmica (PRN) tras el diagnóstico del fallecimiento es el protocolo habitual de actuación en nuestro centro. Supone el mantenimiento de la función circulatoria en la región abdominal mediante el uso de máquinas de recirculación extracorpórea en condiciones de normotermia, que garantizan el aporte de sangre oxigenada a los tejidos.

La PRN permite optimizar parámetros hemodinámicos y homeostáticos del receptor, así como monitorizar la evolución de las enzimas hepáticas. En 2007 el equipo de Barcelona publicó una descripción detallada del protocolo de donación tipo IIA en su

centro,⁶⁹ desarrollado basándose en la investigación animal, que demuestra la capacidad de la recirculación normotérmica para recuperar el tejido hepático dañado por la isquemia en estudios experimentales (Fig. 5). En 2009 se publica también la experiencia inicial en nuestro centro empleando la PRN. Ambos artículos describen supervivencias tanto del paciente como del injerto superiores a las descritas en otros estudios.

La PRN se realiza mediante la canulación de arteria y vena femoral que permite iniciar un circuito de recirculación sanguínea mediante una bomba de circulación extracorpórea. La colocación de un catéter de Fogarty a nivel de la aorta supraceliaca permite limitar la recirculación al territorio abdominal, impidiendo la perfusión cerebral. El balón del catéter se hincha con contraste radiopaco que permite comprobar la ubicación del mismo en una radiografía y debe contener suficiente volumen como para bloquear el paso de sangre.⁹¹ La PRN se mantiene hasta el inicio de la perfusión con solución de preservación. El tiempo máximo de permanencia en PRN es de 300 minutos según el protocolo de nuestro centro. Durante ese periodo se realizan analíticas seriadas que permiten estimar el grado de daño hepático sufrido durante el periodo de no circulación. La PRN permite además estabilizar la situación del injerto hepático sometido a isquemia, lo que justifica los mejores resultados postrasplante asociados a esta técnica. Proporciona el sustrato energético necesario para que el tejido isquémico recupere sus depósitos de ATP, compensando así los efectos de la anoxia.^{87,92}

Otra ventaja añadida de la PRN es la ausencia de urgencia en el proceso de extracción del injerto. El mantenimiento de la perfusión abdominal permite realizar la extracción de forma similar a los casos de donación en muerte encefálica, lo que limita el riesgo de dañar estructuras durante el proceso.⁸⁷

El desarrollo de la PRN en DMC IIA se ha aplicado posteriormente en la DMC controlada, con excelentes resultados. El establecimiento de esta técnica permite incluso la realización de donación tipo III en centros sin disponibilidad de sistemas de circulación extracorpórea, mediante el traslado de equipos portátiles, lo que supone un aumento del número de donantes.⁹¹

1.5.6.5 Selección de receptores

La utilización de injertos subóptimos obliga a los equipos de TH a ser especialmente cuidadosos a la hora de seleccionar los receptores. Las características del receptor parecen tener menos impacto que las del donante e injerto sobre la evolución postrasplante; sin embargo, la experiencia publicada es muy limitada y fundamentalmente referida a DMC tipo III. El objetivo de la selección de receptores es minimizar los factores de riesgo. Históricamente se han seleccionado receptores con reserva funcional suficiente para soportar un retrasplante, lo que en la práctica suponía la selección de pacientes con HCC y MELD bajo. Actualmente no se realiza selección por indicación o por función, evitando pacientes con cirugías previas supramesocólicas que condicionasen mayores tiempos de isquemia fría.⁹³

No existen estudios extensos suficientes para definir criterios estrictos en cuanto a la selección del receptor ideal para injertos DMC IIA. A día de hoy, la selección se realiza en base a la experiencia de cada centro y a la extrapolación de datos proporcionados por la experiencia en trasplante DMC III.

Las Guías de la British Transplantation Society⁹⁴ para DMC controlada recomiendan priorizar a los pacientes con enfermedad hepática más avanzada (MELD>30) y receptores menores de 60 años. La selección del receptor adquiere especial importancia a la hora de limitar los factores de riesgo cardiovascular con el objetivo de

minimizar el desarrollo de colangiopatía isquémica y favorecer la tolerancia a un posible retrasplante.

De forma general se realiza de acuerdo a la situación funcional del receptor y la gravedad de su deterioro hepático. El uso de índices como el MELD, MELD-Na, McCluskey y la clasificación Child-Turcotte-Pugh, permiten estimar el riesgo de morbilidad postrasplante y la capacidad del paciente de tolerar una disfunción del injerto, una situación de coagulopatía grave que precise politransfusión o incluso un retrasplante. De esta forma es preferible seleccionar pacientes con un MELD más bajo (<20), menor edad y características favorables en caso de coagulopatía. El segundo factor determinante es el tiempo de isquemia fría prolongado, que conlleva la selección de receptores con hepatectomías menos complejas.

En 2012 se publica un documento de consenso⁹⁰ donde se describen los criterios de selección empleados por los tres equipos con programas de TH DMC IIA hasta ese momento. El único criterio imprescindible en todos los casos es el consentimiento específico del receptor (Tabla 6).

Tabla 6. Selección del receptor para trasplante con injertos de donante en asistolia.

IV Reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) 2012⁸⁸

	Hospital 12 de Octubre, Madrid	Hospital Clínic, Barcelona	CHUAC, La Coruña
Consentimiento informado	Obligatorio específico para DA	Obligatorio específico para DA	Obligatorio específico para DA
Puntuación MELD	Preferiblemente < 20	No selección	Preferiblemente bajo
Grupo ABO	Preferiblemente O, A	No selección	No selección
Etiología	Preferiblemente no VHC. Nunca retrasplante	No selección	Preferiblemente cirrosis alcohólica, no VHC (salvo con CHC >3 cm cumpliendo criterios de Milán)
Cirugía supramesocólica previa	Contraindicación	No selección	No selección
Tratamiento antiagregante o anticoagulación	Contraindicación	No selección	No selección
CHC: carcinoma hepatocelular; CHUAC: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña; DA: donante en asistolia; VHC: virus de la hepatitis C.			

1.5.6.6 Selección y evaluación de donantes

Los criterios de selección del potencial donante de muerte circulatoria y los criterios de aceptación una vez iniciado el mantenimiento del mismo, se detallan de forma exhaustiva en la descripción del protocolo de donación del Hospital “12 de Octubre”.

El uso de PRN permite realizar una evaluación más completa del donante previa al TH. Se debe garantizar una adecuada oxigenación y estabilidad hemodinámica, así como el mantenimiento de los parámetros analíticos dentro del rango aceptado. De los 571 donantes ofertados a nuestro centro desde el inicio del programa, 156 se descartan una vez iniciada la PRN y 25 más durante la evaluación intraoperatoria. La experiencia del grupo de Barcelona con el mismo método de mantenimiento muestra también un elevado número de órganos descartados durante la PRN.⁶⁹

Durante la extracción del órgano se realiza de nuevo la evaluación del hígado, vesícula, vía biliar e intestino, para identificar posibles signos de isquemia que puedan impedir la utilización del injerto. Simultáneamente se realiza la revisión habitual del donante para descartar neoplasias y evaluar el estado de los vasos. No es imprescindible realizar biopsia hepática, salvo en casos de sospecha de esteatosis, aunque se realiza de forma sistemática.⁹⁰

En cuanto a la información extrapolable desde la experiencia en DMC tipo III, destaca la recomendación de mantener el tiempo de isquemia fría por debajo de las 10 horas, idealmente por debajo de 8.^{57,73,94} De la misma manera, el tiempo de isquemia caliente funcional o del donante debe ser inferior a 20-30 minutos.⁷³⁻⁷⁵ No existe consenso sobre la edad límite de donación en DMC controlada, encontrando referencias desde los 45 hasta los 80 años.⁹⁵

1.5.7 Complicaciones propias de la donación de muerte circulatoria

Las características de este tipo de donación, fundamentalmente relacionadas con la isquemia caliente funcional o del donante, están ligadas a una serie de complicaciones específicas, como la colangiopatía isquémica (CI) y el aumento de incidencia de FPI.

1.5.7.1 Complicaciones biliares. Colangiopatía isquémica

Las complicaciones biliares continúan siendo el talón de Aquiles del TH. Esto cobra especial importancia en la DMC, que se ha asociado con un aumento de la incidencia de complicaciones biliares, especialmente en relación con la colangiopatía isquémica (CI).⁹⁶

Las complicaciones biliares pueden incluir estenosis anastomóticas (con una incidencia el 5-10% y generalmente relacionadas con factores técnicos),⁵⁷ estenosis no anastomóticas (asociadas o no a estenosis y trombosis de la arteria hepática), fístulas biliares, bilomas o abscesos, la presencia de litiasis, barro o moldes residuales (habitualmente relacionados con la presencia de CI).⁷³

De forma paralela al desarrollo de la DMC se describe un aumento de la CI, un patrón de lesiones estenóticas, irregularidades o dilataciones biliares múltiples de distribución intra o extrahepática (excluyendo estenosis anastomóticas aisladas) en presencia de una arteria hepática permeable.^{73,96} La incidencia de CI en la DMC se ha descrito entre 10-50% y se atribuye fundamentalmente a las particularidades hemodinámicas de la DMC.⁵⁹ El endotelio biliar es especialmente sensible a los fenómenos de isquemia-reperfusión. Estos fenómenos se producen de forma reiterada en el injerto procedente de DMC IIA, que está sometido a diversos periodos de isquemia (parada cardiaca, certificación del fallecimiento) acompañados de periodos de mantenimiento de la perfusión abdominal (resucitación cardiopulmonar, cardiocompresor, PRN).

La clínica se desarrolla de forma progresiva, con la presencia inicial de colestasis que puede progresar hacia episodios repetidos de colangitis, ictericia y fallo hepático. Durante la evolución del cuadro no es raro que se asocien otro tipo de complicaciones como formación de litiasis o fístulas biliares.⁵⁷ En la mayor parte de los casos el diagnóstico se realiza durante el primer año postrasplante.^{66,83,102} Esta patología supone una importante fuente de morbilidad postrasplante, precisando ingresos repetidos, antibioterapia extensa, numerosos procedimientos invasivos para su manejo y, en muchos casos, retrasplante.

El diagnóstico se establece ante la presencia de alteraciones analíticas hepáticas e imagen compatible en resonancia magnética (RM), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o colangiografía transparietohepática (CTPH).

Buis *et al.*⁹⁷ proponen la clasificación topográfica de la CI en 4 zonas y según sean de localización izquierda, derecha o bilateral (Fig. 6):

- A: conducto hepático común, incluyendo la bifurcación
- B: entre los conductos de primer y segundo orden
- C: entre los conductos de segundo y tercer orden
- D: conductos biliares en la periferia del hígado

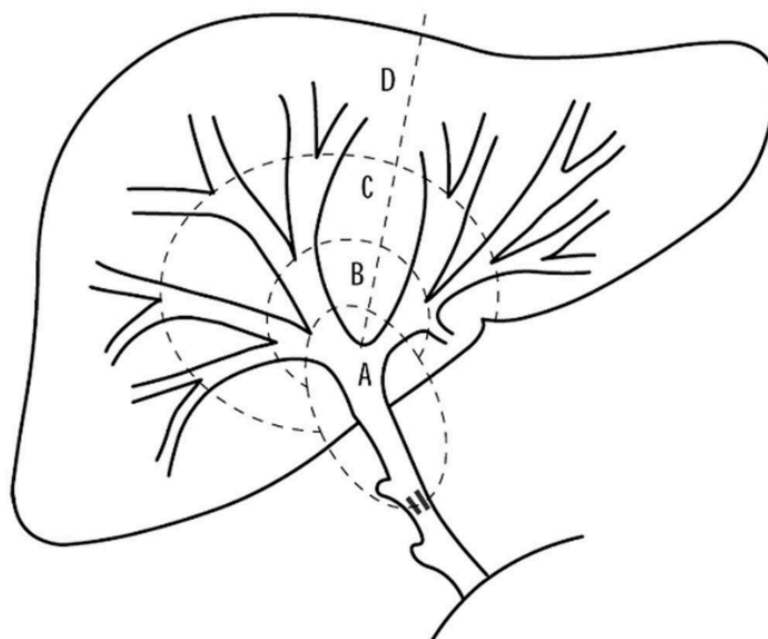


Fig. 6. Representación esquemática de la clasificación de Buis de colangiopatía isquémica⁹⁷

Pese a la utilidad de esta clasificación, puede resultar difícil de emplear, por lo que nuestro equipo ha desarrollado la siguiente, más simplificada:

- ABS: estenosis anastomóticas
- NABS: estenosis no anastomóticas (con distribución intra o extrahepática)
- MBS: estenosis mixtas (presencia sincrónica de las dos alteraciones previas)
- Fístula biliar

La perfusión sanguínea de los conductos biliares depende de los plexos vasculares peribiliares, tributarios de la arteria hepática. Como se ha descrito previamente, los colangiocitos son particularmente sensibles a las lesiones de isquemia-reperfusión.

Tanto la ausencia de flujo arterial como la isquemia prolongada condicionan un importante daño en el endotelio biliar.^{57,59,98,99}

El fenómeno de isquemia-reperfusión no supone solamente un periodo de hipoxia, sino que la reoxigenación del tejido desencadena fenómenos microangiopáticos e inflamatorios que perpetúan el daño biliar. Diversos estudios han asociado la isquemia fría prolongada con la aparición de CI.⁷³ En el caso de los DMC, al tiempo de isquemia convencional es necesario añadir el tiempo de isquemia del donante (desde la PCR hasta el inicio de la PRN) y el periodo de inestabilidad hemodinámica del donante previo a la PCR.

Varios autores proponen la formación de microtrombos en el plexo biliar durante el periodo de éstasis sanguíneo como un desencadenante de la patología isquémica.⁷⁴ Con el objetivo de limitar los efectos de este fenómeno, se han empleado tanto heparina como fibrinolíticos (activador tisular del plasminógeno, tPA) durante el proceso de donación. Sin embargo, un estudio experimental reciente llevado a cabo por el equipo del Clínic de Barcelona no ha demostrado efecto protector del tPA.¹⁰⁰

Bohorquez *et al.*¹⁰¹ publican un estudio comparativo entre trasplante hepático con DMC III tras administración de tPA o sin tratamiento previo (38 y 100 casos, respectivamente) y el grupo control de DME (435 casos). Se administró heparina previa a la retirada de medidas y se realizó una extracción rápida con canulación portal *in situ* y administración de 2 mg de tPA en la arteria hepática previa a la anastomosis. No identificaron diferencias en la supervivencia del paciente entre los tres grupos. La incidencia de complicaciones biliares fue significativamente más alta en el grupo DMC, sin embargo, la incidencia de CI fue similar entre el grupo de tPA y el resto de DMC, aunque se describe una resolución completa de las lesiones tras procedimientos endoscópicos en el primer grupo.

La presencia de bilis en los conductos hepáticos tras el inicio de la perfusión fría puede tener un efecto lesivo sobre el epitelio biliar. El lavado exhaustivo de la vía biliar durante la extracción (en más de una ocasión durante el procedimiento, e incluso durante el banco) ha cobrado más importancia en los últimos años.¹⁰²

Se ha investigado también la relación entre la solución de preservación de la Universidad de Wisconsin (alta viscosidad) y la CI frente a otras como el HTK (histidina-triptófano-ketoglutarato) o el Celsior® de menor viscosidad; sin embargo, no se han encontrado diferencias claras.^{74,103}

Otros factores de tipo inmunológico (incompatibilidad AB0, CEP) o infeccioso (CMV) también se han relacionado con una mayor incidencia de CI.⁵⁷

El manejo de la CI es complejo y multidisciplinar. La mayoría de los pacientes son sometidos a repetidos procedimientos diagnósticos y terapéuticos tanto endoscópicos como percutáneos. La CI no ha demostrado un impacto destacable en la supervivencia del paciente, sin embargo, es una de las causas principales de pérdida del injerto tras trasplante hepático de DMC. Habitualmente se prioriza el tratamiento conservador o incluso la derivación biliodigestiva, dejando el retrasplante como última alternativa (necesario en más del 50% de los pacientes según algunas series).⁷⁹ No obstante, algunos autores consideran el retrasplante como una consecuencia ineludible de la CI y proponen un retrasplante precoz como tratamiento idóneo.⁹⁵

1.5.7.2 Fallo primario del injerto

De la misma manera que las complicaciones biliares (colangiopatía isquémica incluída) y la mayor incidencia de FPI son complicaciones inevitablemente asociadas al TH con DMC, ambas complicaciones son las principales responsables de la pérdida del injerto en casos de DMC. La tendencia a una incidencia de FPI mayor en DMC se

refleja en prácticamente todas las series publicadas aunque en muchos casos las diferencias respecto a DME no alcanzan significación estadística.^{73,74,95,98,104} El metaanálisis llevado a cabo por Tang *et al.*¹⁰⁵ confirma estos hallazgos, atribuyendo a la DMC III un *Odds Ratio* de FPI frente a DME de 1,74 (95% IC: 1,00-3,03; $p < 0,05$).

La incidencia de FPI se ha descrito entre el 5 y el 12 %. Se ha relacionado con el tiempo de isquemia prolongado, tanto fría como caliente, al que son sometidos estos injertos y es una manifestación del importante estrés isquémico que soportan.¹⁰⁶

1.5.7.3 Trombosis o estenosis de la arteria hepática

Los estudios iniciales sobre trasplante hepático tras DMC sugerían un aumento de incidencia de complicaciones a nivel de arteria hepática frente a la DME; sin embargo, en la mayoría de las grandes series publicadas y los análisis estadísticos posteriores no se reflejan diferencias significativas.^{73,96,105}

1.5.8 Expectativas y posible ampliación de criterios. Máquinas de preservación

A pesar de la baja rentabilidad actual de este tipo de programas de donación, que exigen la movilización de gran número de profesionales para obtener un número limitado de órganos, la DMC presenta un importante potencial de crecimiento. Hoy en día, el principal problema a la hora de aplicar este tipo de donación es el elevado número de hígados rechazados una vez activado el protocolo. Las máquinas de preservación se postulan como una posible solución a este problema, permitiendo optimizar los injertos, evaluarlos de forma más precisa y durante un periodo más prolongado, o incluso, llegado el momento, recuperar órganos considerados inicialmente no válidos.

La experiencia del equipo, la optimización del proceso de donación y la mejor adecuación donante-receptor han conducido a una mejoría progresiva de los resultados de TH de DMC IIA. Paralela a esa mejoría se ha producido un incremento en los tiempos máximos permitidos por protocolo. Así, el tiempo máximo permitido entre el inicio de la RCP avanzada y el inicio de la PRN era 120 minutos, y hoy en día se ha ampliado a 150 minutos. De la misma forma el tiempo total en PRN ha pasado de 240 minutos a 300.

El empleo de la PRN como método de manteniendo del donante previo a la extracción fue descrito inicialmente en el contexto de la DMC IIA.⁶⁹ Los resultados favorables de esta técnica en cuanto a la preservación del injerto han permitido su extensión al campo de la DMC tipo III.⁹² Su aplicabilidad está limitada, sin embargo, por el marco legal de cada país, que regula la posibilidad de realizar maniobras en el potencial donante previas a la declaración de la muerte.¹⁰⁷ Otro importante problema asociado a este tipo de donación es el aumento de las complicaciones biliares y la incidencia de FPI. Como posibles estrategias para paliar su desarrollo se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- La acumulación de sales biliares (fundamentalmente hidrofóbicas) en los conductos biliares durante la extracción del injerto y la preservación, puede suponer una agresión importante debido a su efecto citotóxico. Un lavado biliar insuficiente puede estar relacionado con el posterior desarrollo de complicaciones biliares en el receptor. Otras alteraciones del metabolismo biliar tras el trasplante (relacionadas con un cambio en la composición de las sales biliares o la acumulación intracelular de las mismas) se han relacionado con daño del epitelio biliar.¹⁰²
- Perfusión arterial a presión durante la extracción: una deficiente perfusión de los capilares biliares con el empleo de la solución UW (de viscosidad elevada) se ha

relacionado con el desarrollo de CI.^{102,103} Moench *et al.*¹⁰⁸ publicaron un estudio comparando los resultados de la perfusión de solución de preservación (UW) a 150 mmHg de forma específica a través de la arteria hepática con el objetivo de mejorar la perfusión capilar biliar. Describieron una importante reducción de la incidencia de CI (1,7% vs. 14,7% sin perfusión arterial).

- La formación de microtrombos en el plexo vascular peribiliar, como consecuencia de una perfusión insuficiente de solución de preservación, se ha relacionado también con el desarrollo de complicaciones biliares. Se ha propuesto el uso de fibrinolíticos (tPA) durante la extracción, con el objetivo de minimizar las complicaciones biliares. El uso de este fármaco se ha descrito fundamentalmente en DMC III, mediante administración intraarterial del mismo tras la reperfusión portal del injerto.¹⁰⁹ Tanto el estudio inicial como estudios posteriores de otros equipos aplicando protocolos similares describen un significativo aumento de la supervivencia del injerto y disminución del número de casos de CI, sin asociar un aumento del riesgo de sangrado intra o postoperatorio.¹⁰¹ La administración de tPA, tanto durante la extracción del órgano como durante el lavado arterial en banco, también se ha asociado a una disminución de la incidencia de CI.¹¹⁰

Se ha investigado la utilidad de administrar tPA durante la PRN, sin lograr demostrar impacto en el desarrollo de complicaciones en estudios experimentales.¹⁰⁰ La administración de heparina durante la extracción, sin embargo, está claramente establecida. Son necesarios estudios específicos que evalúen la seguridad y eficacia de este fármaco en el ámbito de la DMC IIA.

- Máquinas de perfusión. Las máquinas de perfusión hepática *ex situ* permiten administrar al injerto un flujo continuo de perfusión oxigenada y enriquecida con nutrientes, con el objetivo de paliar los efectos de la isquemia y la preservación fría.

Se han desarrollado fundamentalmente en el contexto de la DMC tipo III; sin embargo, las potenciales aplicaciones en el campo de la DMC tipo IIA son evidentes.

Las máquinas de perfusión preceden incluso al desarrollo del actual sistema de preservación de órganos en frío. La primera mención aparece en 1812 (Le Gallois) en relación con la inyección de sangre arterial como sustituta del latido cardíaco. En los años 60, Starzl mantenía los injertos empleados en sus primeros trasplantes mediante una máquina de perfusión con sangre oxigenada diluída.¹⁴ La necesidad de optimizar la preservación de injertos menos idóneos en los últimos años hace resurgir la idea de las máquinas de perfusión que proveen la capacidad de monitorizar, optimizar e incluso recuperar órganos "límite" más allá de las posibilidades de la perfusión fría. La perfusión hepática *ex situ* se define por primera vez en el contexto de DMC en la sexta conferencia internacional sobre donación tras muerte cardiocirculatoria.

Los resultados experimentales son prometedores; sin embargo, la experiencia mundial en aplicación clínica es muy escasa.⁶¹ A continuación se describen los diferentes tipos de perfusión *ex situ* y la experiencia publicada.

1 - **Hipotérmicas**. Mantienen la perfusión hepática mediante una solución oxigenada en condiciones de hipotermia (0-12°C) con el objetivo de restaurar los niveles de ATP y prevenir la liberación de RLO en la reperfusión. La situación de hipotermia minimiza los requerimientos metabólicos del tejido. Los grupos de Zurich y Columbia han aplicado con éxito la perfusión hipotérmica en el trasplante hepático. Dutkowski *et al.*¹¹¹ publicaron los resultados de 25 casos de DMC tipo III con injertos mantenidos mediante perfusión hipotérmica oxigenada (HOPE) con tasas de disfunción inicial del injerto y complicaciones biliares del 20%, pero sin casos de CI. El equipo de Columbia empleó la hipotermia en 31 órganos marginales, con resultados similares (19% FPI,

10% complicaciones biliares, sin CI).¹¹² Sin embargo, otros estudios experimentales sugieren que la situación de hipotermia puede ser perjudicial para el endotelio sinusoidal.

2 - **Subnormotérmicas** (13-34°C). Pretenden obtener los beneficios del menor requerimiento metabólico en situación de hipotermia y simultáneamente paliar los efectos nocivos de la misma sobre el endotelio. Han demostrado ventajas sobre la preservación en frío en estudios experimentales; sin embargo, continúan siendo inferiores a la perfusión normotérmica.⁶¹

3 - **Normotérmicas** (35-38°C). Surgen con el objetivo de recuperar las condiciones fisiológicas de perfusión hepática. Permiten minimizar el tiempo de isquemia fría evitando la preservación en frío y mantener la funcionalidad hepática durante el periodo de mantenimiento al evitar la hipotermia.^{61,113} Esta circunstancia permite además monitorizar la evolución del injerto. Op den Dries *et al.*¹¹⁴ describieron la ausencia histológica de signos de isquemia, daño biliar o sinusoidal tras emplear la perfusión normotérmica en 4 hígados rechazados. Los datos publicados son limitados a series combinadas de donantes DMC y DME. La serie de Ravikumar *et al.*¹¹⁵ con 16 DME y 4 DMC III describe 3 casos de FPI (1 en DMC) y 4 de complicaciones biliares (ninguna en DMC). La serie de Bral *et al.*¹¹⁶ describe 9 trasplantes con 5 casos de FPI y ninguna complicación biliar. El grupo de Birmingham¹¹⁷ recupera 2 DME y 4 DMC III inicialmente rechazados tras un periodo de preservación fría, logrando trasplantar 5 de ellos sin complicaciones a 7 meses.

Son necesarios más estudios, con mayor número de pacientes, seguimientos más prolongados y la realización de estudios específicos en DMC IIA para identificar claramente el impacto que podrían tener estas medidas en la evolución postrasplante.

Si se logra controlar la incidencia de complicaciones de forma que los límites

temporales para la donación sean menos estrictos, o incluso recuperar injertos hasta ahora considerados no utilizables, la DMC tipo IIA supondría una importante fuente de injertos hepáticos.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

La desproporción existente entre el número de donantes y el creciente número de candidatos a trasplante hepático incluidos diariamente en lista de espera a nivel mundial, ha condicionado una acuciante necesidad de ampliar las fuentes de injertos.

La donación tras muerte circulatoria (DMC) tipo IIA o asistolia no controlada supone un importante número adicional de injertos que contribuye a combatir la escasez de órganos.

A pesar de su utilidad y de los aceptables resultados descritos por los pocos equipos que llevan a cabo este tipo de donación, esta no está exenta de riesgos, por lo que la adecuación de donante y receptor es fundamental para obtener un resultado adecuado del procedimiento. En ese sentido, la escasez actual de estudios relacionados específicamente con la DMC IIA supone un hándicap para la utilización de estos injertos.

2.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO

El trasplante hepático con injertos procedentes de donantes con muerte circulatoria (tipo II de Maastricht) ofrece unos resultados similares al uso de injertos de donantes con muerte encefálica en términos de supervivencia del paciente; debiendo asumir, no obstante, una menor supervivencia del injerto y una mayor tasa de complicaciones biliares inherentes al uso de donantes con muerte circulatoria. La experiencia acumulada con los donantes de muerte circulatoria puede mejorar los resultados iniciales.

2.3 OBJETIVOS

1. Análisis comparativo de la supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto, y de la morbimortalidad en receptores de injertos hepáticos procedentes de donantes con muerte circulatoria frente a receptores de injertos hepáticos de donantes con muerte encefálica.
2. Análisis del impacto del uso de injertos procedentes de DMC IIA sobre el tiempo en lista de espera de trasplante hepático
3. Análisis de los factores de riesgo sobre la supervivencia del paciente y del injerto en receptores de injertos hepáticos procedentes de donantes con muerte circulatoria
4. Análisis comparativo de supervivencia del paciente y del injerto dividiendo el estudio en dos periodos de tiempo.

MATERIAL Y MÉTODOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO

3.1.1 Diseño del estudio

Se ha diseñado un estudio longitudinal, retrospectivo, de casos y controles definiendo el grupo de casos (Grupo A) como aquellos receptores de un TH procedente de donantes con muerte circulatoria no controlada (tipo Maastricht IIA) realizado durante el periodo de estudio. En el grupo de controles (Grupo B) se incluyen los pacientes receptores de TH procedente de DME realizado durante el periodo de estudio tras descartar los casos que cumplen los criterios de exclusión.

3.1.2 Lugar del estudio

Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Universitario “12 de Octubre”. Madrid (España).

3.1.3 Periodo de estudio

El periodo de estudio comprende desde enero de 2006 a diciembre de 2016. La recogida de datos en cuanto al seguimiento de los pacientes finaliza en junio de 2018.

3.1.4 Población de estudio

La población de estudio comprende todos los trasplantes hepáticos realizados entre abril de 1986 y diciembre de 2016, compuesta por 1974 TH. La selección de la muestra de estudio se realiza durante el periodo comprendido entre enero de 2006 (inicio del programa de DMC IIA) y diciembre de 2016. En dicho periodo se realizaron un total de 764 trasplantes.

El seguimiento de los pacientes se realiza desde el día del TH hasta que ocurre cualquiera de los tres eventos siguientes:

- Fecha de cierre del estudio.
- Fallecimiento del paciente.
- Pérdida de seguimiento.

3.1.4.1 Criterios de inclusión

- Grupo A:
 - Trasplante hepático realizado entre enero de 2006 y diciembre de 2016.
 - Pacientes mayores de 18 años.
 - Trasplante hepático con injerto procedente de DMC no controlada (IIA).
- Grupo B:
 - Trasplante hepático realizado entre enero de 2006 y diciembre de 2016.
 - Pacientes mayores de 18 años.
 - Trasplante hepático con injerto procedente de DME.

3.1.4.2 Criterios de exclusión

- Receptores de edad menor de 18 años.
- Receptores con seropositividad para VIH.
- Receptores de trasplantes combinados.
- Receptores de donantes mayores de 70 años.
- Receptores de injertos con macroesteatosis > 30%.
- Receptores trasplantados por fallo hepático fulminante.
- Receptores de donantes parciales, reducidos o de donante vivo.
- Casos de retrasplante.
- Receptores de DMC (tipo Maastricht IIB y III).

- Receptores de DMC tipo Maastricht IIA con injertos procedentes de otros centros hospitalarios.
- Receptores con datos insuficientes o seguimiento incompleto.

3.1.5 Muestra y grupos de estudio

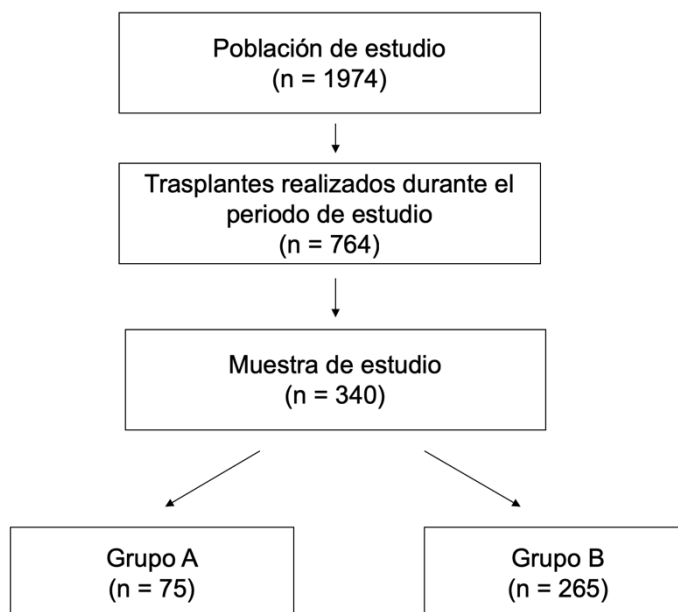
Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, se obtiene una muestra de estudio de 340 pacientes trasplantados en el Hospital “12 de Octubre”.

A fecha de 4 de diciembre de 2016 se realiza el último trasplante de la serie. El seguimiento se cierra a día 30 de junio de 2018. Por tanto, todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 18 meses, a excepción de las pérdidas ocurridas antes de esta fecha.

La muestra, compuesta por 340 pacientes trasplantados se dividió de la siguiente manera (Tabla 7):

- Grupo A (n = 75): receptores de injertos hepáticos procedentes de donantes con muerte circulatoria no controlada (DMC IIA).
- Grupo B (n = 265): receptores de injertos hepáticos procedentes de donantes con muerte encefálica.

Tabla 7. Diagrama de flujo del estudio



3.2 PROTOCOLO DE DONACIÓN EN ASISTOLIA DEL HOSPITAL “12 DE OCTUBRE”

El protocolo incluye un componente extrahospitalario correspondiente a los servicios de emergencias y un componente intrahospitalario.

3.2.1 Componente extrahospitalario

Ante el evento de una parada cardíaca extrahospitalaria presenciada se movilizan los servicios de emergencias (SAMUR o SUMMA) que realizan las maniobras de resucitación oportunas. Si dichas maniobras resultan infructuosas y se diagnostica la parada cardiorrespiratoria (PCR) irreversible, el equipo de atención extrahospitalaria evalúa al paciente, comprobando si reúne los criterios de donante con muerte circulatoria. De confirmarse, se notifica el suceso a la Coordinación de Trasplantes, activando así el protocolo de donación en asistolia. Se traslada al posible donante a la Unidad de Cuidados Intensivos-Politraumatizados del Hospital “12 de Octubre”, manteniendo en todo momento las medidas de soporte vital avanzado:

cardiocompresión externa mecánica (LUCAS®) (Fig. 8), ventilación mecánica con vía aérea aislada, accesos venosos (evitando acceso femoral), infusión de fluidos y monitorización.

Los criterios de selección del potencial donante por muerte circulatoria se describen en la Tabla 8.

Tabla 8. Criterios de selección de donante en muerte circulatoria

- Edad comprendida entre los 18 y los 55 años.
 - Intervalo de tiempo inferior a 15 minutos desde la PCR hasta el inicio de maniobras de resucitación avanzada.
 - Causa de muerte conocida, fácilmente diagnosticable o no sospechosa.
 - Ausencia de lesiones en tórax y abdomen.
 - Aspecto externo sano, sin factores de riesgo de infección VIH.
 - Criterios generales de donación respecto a neoplasias y patologías graves o transmisibles.
-

3.2.2 Componente intrahospitalario

3.2.2.1 Llegada del donante al hospital

Los servicios de emergencias comunican directamente a la Coordinación de Trasplantes la existencia de un posible DMC (código 0 ó 9). A través de ella se inicia la activación de los diferentes equipos de medicina intensiva, equipo perfusionista, enfermería, coordinación médica y cirugía.

El tiempo máximo permitido desde la PCR hasta la llegada al hospital receptor es de 90 minutos.

El potencial donante es trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos - Politraumatizados del Hospital “12 de Octubre”, donde se mantienen las medidas de soporte iniciadas por los servicios extrahospitalarios (cardiocompresor externo, ventilación mecánica e infusión de volumen). Se recogen los datos de filiación del donante y los relacionados con las circunstancias de la parada cardiorrespiratoria, comprobando de nuevo el cumplimiento de los criterios de idoneidad como donante así como los tiempos permitidos previamente descritos. Es imprescindible que exista la posibilidad de localizar a algún familiar en un tiempo inferior a 4 horas.

Se extrae el primer control analítico, se realiza una radiografía de tórax y se administra heparina sódica a dosis de 300 UI/Kg (3 mg/Kg).

Es en este momento cuando se detienen todas las medidas de mantenimiento del potencial donante, durante un periodo de 5 minutos, con el fin de diagnosticar la parada cardiorrespiratoria irreversible, tras comprobar la ausencia de respiración espontánea, latido cardíaco y ausencia de trazado electrocardiográfico; en base al Real Decreto 1723/2012 Anexo I.⁶⁷

El médico intensivista responsable del paciente certifica el fallecimiento y deja constancia del mismo. Se solicita al Juzgado de Guardia la autorización para iniciar el procedimiento de preservación de los órganos y se inicia el proceso de localización e información a la familia del potencial donante.

3.2.2.2 Inicio de las maniobras de preservación

El potencial donante se traslada a quirófano y se prepara para la inserción de las cánulas de perfusión. Dicha canulación se inicia exclusivamente en el momento de obtención de autorización judicial o, en ausencia de la misma, transcurridos 15

minutos desde la notificación al juzgado sin respuesta por parte del mismo. Esta situación se conoce como silencio administrativo.

Se realiza una incisión longitudinal a nivel inguinal medial inicialmente en el miembro inferior derecho, identificando e individualizando la arteria y vena femoral a ese nivel. Se realiza la canulación de la arteria en primer lugar con una cánula arterial multiperforada de 16 Fr y 25 cm de longitud. En la vena se sitúa una cánula anillada de 75 cm y 16 Fr.

Posteriormente, se realiza el mismo procedimiento en el miembro contralateral, posicionando el balón de un catéter de Fogarty a través de la arteria femoral, a nivel de la aorta supraceliaca, con el objetivo de ocluir la misma (aislando de esta forma los pulmones y evitando la perfusión de estructuras encefálicas), creando un circuito de mantenimiento abdominal. En caso de retorno venoso insuficiente, se canulará la vena contralateral en Y.

Una vez colocadas las cánulas y acopladas al sistema de recirculación adecuadamente, se inicia el proceso de perfusión regional normotérmica (PRN). En este momento se retira el cardiocompresor externo y se detiene cualquier otra maniobra de mantenimiento del donante.

El sistema de circulación extracorpórea y oxigenación externa (ECMO) es preparado y manejado por una enfermera perfusionista durante todo el procedimiento. El cebado del sistema se realiza con cristaloides (Plasmalyte®), coloides (Voluven®), bicarbonato sódico 1M, manitol y heparina sódica. El tiempo máximo permitido desde el inicio de las maniobras de resucitación avanzadas hasta el inicio de la PRN era de

Material y métodos

120 minutos en la versión inicial de este protocolo. Hoy en día se permite un tiempo de hasta 150 minutos (Figs. 7 y 9 - 12).

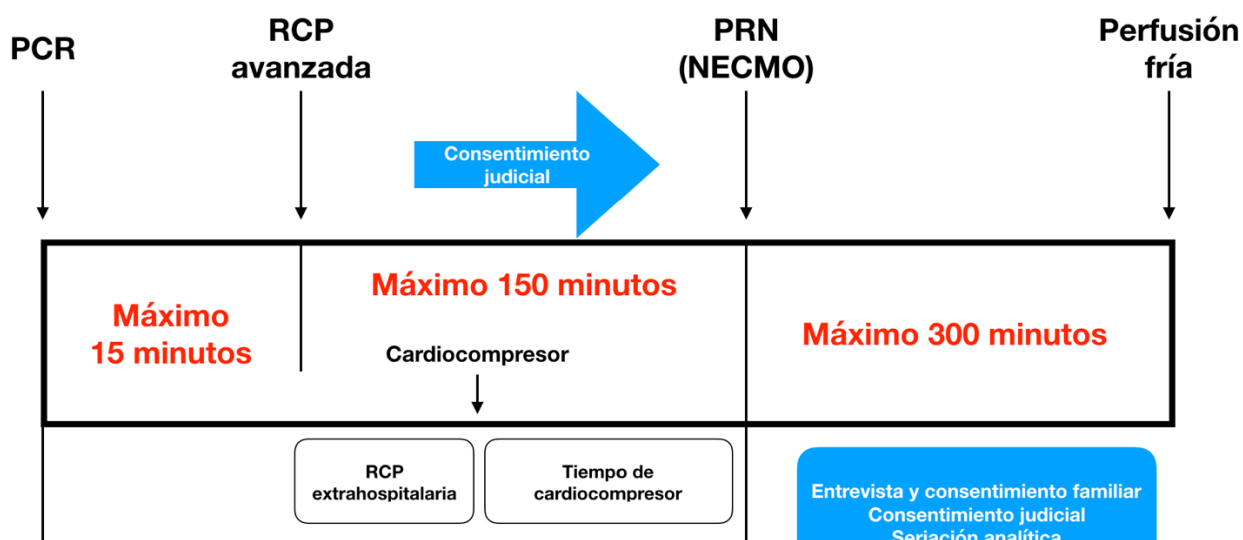


Fig. 7. Tiempos de donación. Protocolo de donación en asistolia, Hospital Universitario "12 de Octubre"

3.2.2.3 Mantenimiento y valoración del donante

El mantenimiento del donante se realiza en condiciones de perfusión normotérmica a 37°C, dados los mejores resultados demostrados a nivel internacional.^{87,118} Se han descrito 4 casos de FPI en trasplantes realizados tras extracción hepática en hipotermia (mediante bombas de perfusión en condiciones de hipotermia en otro centro).

El tiempo de permanencia del donante en PRN, limitado inicialmente a 240 minutos, se ha ampliado hoy en día a 300 minutos. Este periodo de mantenimiento permite evaluar de forma constante la evolución de donante e injerto, realizando controles analíticos cada media hora. Esto permite adecuar la aportación de productos a la PRN con el objetivo de mantener la homeostasis del donante e identificar el posible daño isquémico hepático.

3.2.2.4 Criterios de aceptación del injerto hepático

Los criterios fundamentales de aceptación del injerto hepático se exponen en la Tabla 9.⁹⁰ Si se cumplen estas premisas, una vez obtenida la autorización judicial y familiar, se procede a la extracción hepática.

Tabla 9. Criterios de aceptación del injerto hepático

- Flujo medio en bomba superior a 2,5 L/min o superior a 1,7 L/min si existe oclusión de la aorta supraceliaca.
- Temperatura del circuito: 37°C.
- Niveles de transaminasas iniciales inferiores a 3 veces el valor normal del laboratorio.
- Niveles de transaminasas finales en PRN inferiores a 4 veces el valor normal del laboratorio.
- pH: 7,35-7,45.
- PaO₂: 100-150 mmHg.
- Hematocrito: superior al 20%.
- Serología viral negativa.
- Buen aspecto macroscópico del hígado y ausencia de signos de isquemia en vesícula biliar o vía biliar.
- Heparinización: 1,5 mg/kg cada 90 minutos.
- Biopsia del injerto sin signos de fibrosis o con macroesteatosis < 30%.

3.2.2.5 Extracción de los órganos

Existen diversas técnicas descritas para la extracción de los órganos en donación en muerte circulatoria. En nuestro centro habitualmente se emplea la técnica rápida descrita por Starzl *et al.*¹¹⁹ En primer lugar se identifica y canula la vena mesentérica

inferior. Se inicia la perfusión de líquido de preservación (Celsior®, añadiendo 20.000 unidades de heparina sódica por litro) por vía arterial (mediante la cánula arterial ya colocada) y portal, y se enfría el compartimento abdominal. El objetivo es garantizar la perfusión y el enfriamiento del injerto antes de realizar cualquier otra maniobra. La exanguinación se realiza mediante la cánula venosa femoral. Posteriormente se continua con la disección del hilio hepático y del tronco celiaco. Se realiza el lavado de la vía biliar con abundante suero fisiológico, hasta comprobar la ausencia de restos biliares.

Durante la extracción se valora el aspecto macroscópico del hígado, vía biliar y vesícula biliar, prestando especial atención a los signos de isquemia, tanto de estos como de otros órganos abdominales, antes y después de la perfusión fría (Fig.13). Esta evaluación es definitiva a la hora de aceptar finalmente el injerto para trasplante.^{88,90}

En caso de no poder completar el proceso de donación, se pondría fin a la PRN.

3.2.3 Selección del receptor

Todos los candidatos a trasplante hepático son evaluados en la consulta por parte de miembros del equipo de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales, con la colaboración de otros especialistas cuando es necesario.

Como se ha descrito previamente, durante los inicios del programa de DMC se destinaban estos injertos fundamentalmente a pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma, con enfermedad hepática poco avanzada, cuya situación basal les permitiese tolerar las posibles complicaciones asociadas.

Con el desarrollo del programa y la mejoría de los resultados se ha abandonado progresivamente esta limitación. Hoy en día no se realiza una supraselección de

candidatos a TH susceptibles de recibir un injerto de DMC por indicación del trasplante o situación funcional. Sin embargo, sí se selecciona a aquellos candidatos que presentan características más favorables como:

- MELD < 30.
- Trasplante primario (considerando el retrasplante como una contraindicación relativa).
- Ausencia de cirugías supramesocólicas previas que puedan dificultar la hepatectomía (prolongando así el tiempo de isquemia fría del injerto) y favorecer la hemorragia intraabdominal.

En cuanto a las contraindicaciones de TH con DMC IIA, la edad < 18 años y la ausencia de consentimiento del paciente son las únicas contraindicaciones absolutas específicas hoy en día. La infección VIH, considerada inicialmente como una contraindicación absoluta, ha dejado de serlo con el desarrollo de AAD que permiten controlar la coinfección VHC. Respecto a las contraindicaciones relativas, se debe hacer una revisión exhaustiva e individualizada del riesgo en cada paciente. La suma de factores de riesgo puede suponer un importante efecto negativo en la evolución del trasplante (Tabla 10).

Tabla 10. Contraindicaciones de trasplante hepático de DMC IIA del Hospital Universitario “12 de Octubre”

ABSOLUTAS	RELATIVAS
Contraindicaciones genéricas de TH	Cirugía previa abdominal
Trasplante pediátrico	Trombosis de la vena porta
No firma de consentimiento informado	Retrasplante
	Edad (> 60 años)
	Estado funcional que imposibilite soportar coagulopatía
	MELD no corregido para HCC
	Distancia elevada del domicilio al hospital
	Infección VIH

Todos los candidatos a TH con injerto procedente de DMC IIA son informados sobre esta modalidad de trasplante, firmando un consentimiento informado específico y obligatorio al respecto (consentimiento validado previamente por la Unidad de Calidad).

El protocolo preoperatorio para candidatos a TH incluye:

- Estudio analítico: hemograma, estudio de coagulación, bioquímica (perfil hepático, proteinograma, colinesterasa, perfil férrico, iones en sangre, amonio, aclaramiento de creatinina), ceruloplasmina, alfafetoproteína, alfa-1-antitripsina, orina (sistemático e iones), serologías, grupo sanguíneo y anticuerpos irregulares.
- Radiografía: tórax, abdomen, columna dorsal y lumbar, ortopantomografía
- Ecografía doppler abdominal y de hilio hepático
- Pruebas de función respiratoria: gasometría arterial y espirometría

- Estudio cardiológico: electrocardiograma, ecocardiograma y valoración por Cardiología
- Mantoux
- Colonoscopia en candidatos mayores de 55 años
- Valoración preanestésica

El día de realización del trasplante hepático, a la llegada del receptor al hospital, se realiza una analítica completa (hemograma, bioquímica y estudio de coagulación), estudio serológico, hemocultivos y urocultivo.



Fig. 8. Cardiocompresor externo mecánico LUCAS®

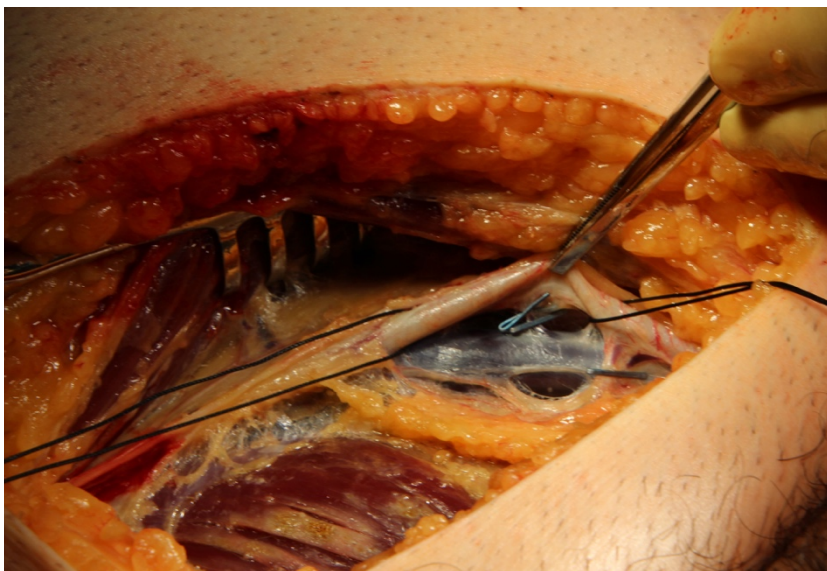


Fig. 9. Disección de arteria y vena femoral

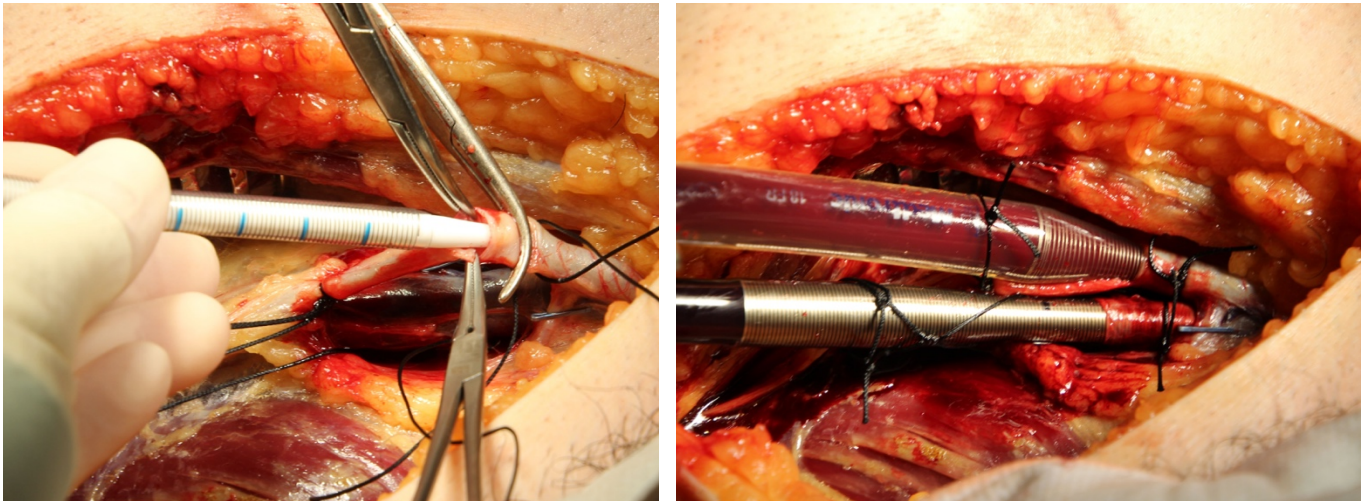


Fig. 10. Izquierda: Inserción de cánula arterial. Derecha: Canulas arterial y venosa

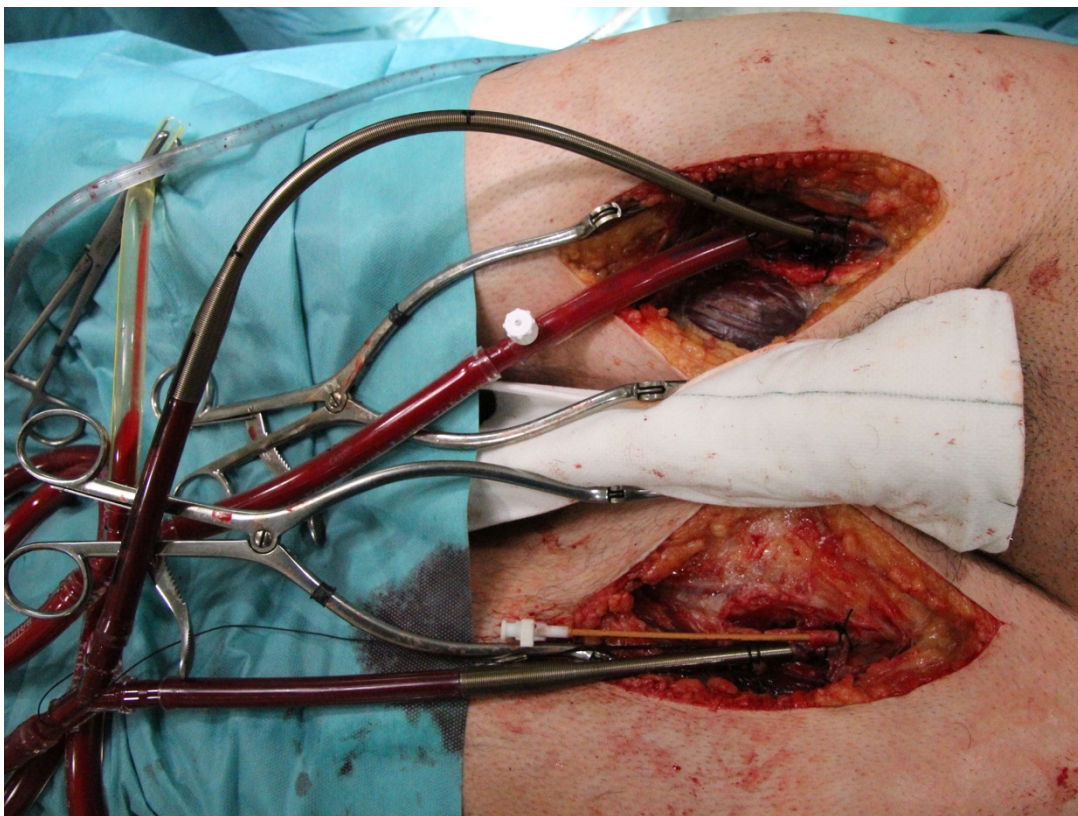


Fig. 11. Cánulas arterial y venosa a nivel femoral derecho, catéter de Fogarty a nivel femoral izquierdo

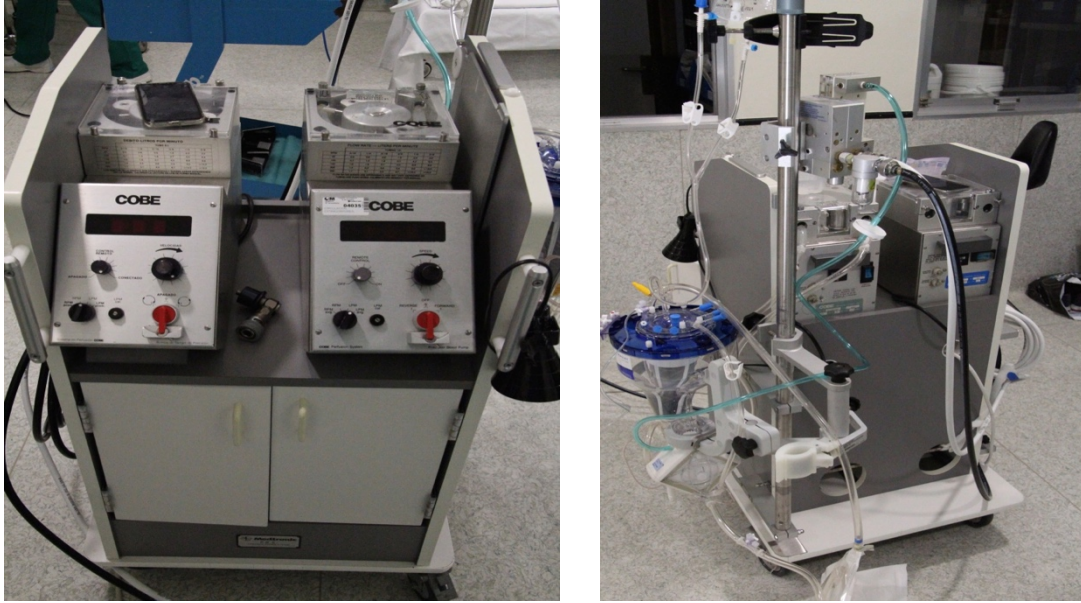


Fig. 12. Máquina de perfusion regional normotérmica (máquina de recirculación extracorpórea)

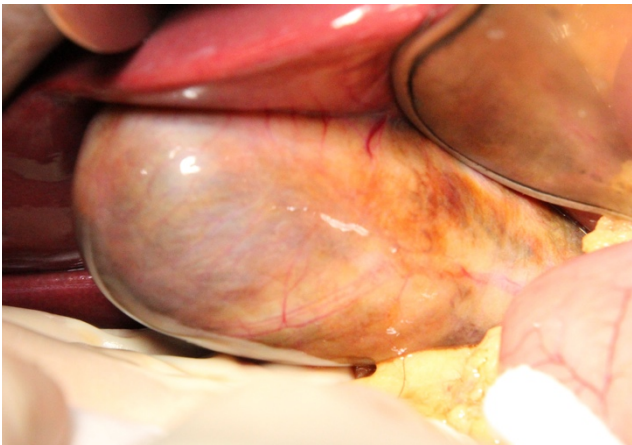


Fig. 13. Izquierda: Signos de isquemia de la vesícula biliar. Derecha: Signos de isquemia en intestino delgado

3.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y FORMAS DE MEDIDA

3.3.1 Características del donante

Obtenidas a partir de la información recogida por los coordinadores de trasplante.

3.3.1.1 Tipo de donante: diferenciando entre donantes cadáver en muerte encefálica (DME) y aquellos donantes de muerte circulatoria (DMC) tipo Maastricht IIA.

3.3.1.2 Edad del donante: descrita en años enteros. Para la DMC se han aceptado donantes entre 18 y 55 años. No existe límite de edad para la DME.

3.3.1.3 Sexo del donante: hombre o mujer

3.3.1.4 Antropometría del donante: se describe el índice de masa corporal (IMC, kg/m^2) obtenido a partir del peso en kilogramos y la estatura en centímetros.

3.3.1.5 Causa de muerte del donante: se han seleccionado como causas de muerte más frecuentes las siguientes:

- DME
 - Traumatismo craneoencefálico.
 - Accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico).
- DMC
 - Cardiopatía isquémica.
 - Muerte súbita – arritmia.
 - PCR por otras causas.

- 3.3.1.6 Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): tiempo transcurrido desde el ingreso en la UCI hasta la extracción del órgano, descrita en días. Se define como 0 si el donante ha permanecido en UCI menos de 12 horas.
- 3.3.1.7 Parada cardiorrespiratoria: se describe su presencia en los donantes en muerte encefálica en la evolución previa a la donación.
- 3.3.1.8 Administración de drogas vasoactivas (DVA) en el donante: describe la necesidad o no de la administración de dichos fármacos durante la evolución previa a la donación. Todos los DMC IIA reciben DVA de forma protocolizada durante la RCP avanzada.
- 3.3.1.9 Parámetros analíticos del donante: se registran la GPT (UI/L), GOT (UI/L), sodio (mEq/L), potasio (mEq/L) y pH.
- 3.3.1.10 Calidad del injerto: en los DMC se realiza una biopsia del injerto hepático previa al implante para estudio histopatológico. En el caso de los DME, la biopsia se realiza en función de las características de donante e injerto, a criterio del cirujano extractor. Se realiza una "biopsia de tiempo cero" postreperfusión.
- 3.3.1.10.1 Lesión de preservación del injerto: descrita en la "biopsia de tiempo cero". Se define como la presencia de acúmulo sinusoidal de leucocitos polimorfonucleares (leve, moderado o intenso), esteatosis (leve, moderada o grave), colestasis y necrosis hemorrágica (aislada, focal o zonal/confluyente). Se clasifica en función de la gravedad como mínima (cambios de recolección grado 0), leve (grado 1), moderada (grado 2) y grave (grado 3).¹²⁰

3.3.1.10.2 Grado de esteatosis del injerto: descrito en la "biopsia de tiempo cero" o en la previa a la extracción, clasificada según la ausencia de esteatosis, presencia de microesteatosis, macroesteatosis o ambas. La macroesteatosis se clasifica en leve (<30%), moderada (30-60%) y grave (>60%), aunque solo los injertos con esteatosis leve han sido aceptados.

3.3.2 Características pretrasplante del receptor

3.3.2.1 Edad y sexo del receptor

3.3.2.2 Antropometría del receptor

3.3.2.3 Antecedentes personales del receptor:

Se ha especificado la existencia de antecedentes:

- Cardiológicos: cardiopatía estructural, cardiopatía isquémica o fibrilación auricular .
- Hipertensión arterial (HTA).
- Diabetes Mellitus (I o II).
- Respiratorios: EPOC, SAOS.
- Insuficiencia renal previa (definida como niveles de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dL o valores de filtrado glomerular inferiores a 40 ml/min/1,73m²).

3.3.2.4 Carcinoma hepatocelular: diagnóstico anatomopatológico de hepatocarcinoma en el hígado nativo del receptor.

3.3.2.5 Infección por VHC: aislamiento serológico compatible con infección o contacto VHC previo a la realización del trasplante.

3.3.2.6 Indicación del trasplante: Se realiza según la hepatopatía de base, establecida en el estudio pretrasplante y análisis anatomopatológico del órgano extraído del receptor (en casos de HCC no conocido previamente). Se ha clasificado en los siguientes grupos: cirrosis enólica, cirrosis asociada a virus de hepatitis C, cirrosis asociada a virus de la hepatitis B, hepatocarcinoma y otras (incluyendo patología de menor prevalencia como el síndrome de Budd Chiari, hemocromatosis, hepatopatía autoinmune, cirrosis de origen criptogénico, poliquistosis hepática, etc.). Se excluyen del estudio los pacientes con infección por VIH.

3.3.2.7 Situación analítica previa al trasplante: se recogen los datos de creatinina (mg/dL), sodio (mEq/L), albúmina (g/dL), bilirrubina total (mg/dL), hemoglobina (g/dL), recuento plaquetario (/mm³) y ratio internacional normalizado (INR) en la analítica extraída en el momento previo al trasplante.

3.3.2.8 Estadio funcional según la clasificación Child-Pugh-Turcotte: Se clasifica a los pacientes en tres grupos, A (5-6), B (7-9) y C (10-15) en función de la puntuación obtenida previa al trasplante. Se describe la ascitis, la encefalopatía, bilirrubina, albúmina e INR¹²¹ (permite indentificar el grado de disfunción hepática y estimar la supervivencia esperada asociada a cada grupo) (Tabla 11).

Tabla 11. Clasificación de Child-Pugh-Turcotte

	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dL)	≤ 2	2 - 3	> 3
Albúmina (g/dL)	< 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
INR	< 1,8	1,8 – 2,3	> 2,3
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado II-III

3.3.2.9 Estadio funcional según MELD y MELD-Na: registro de la puntuación en el índice Model-for-End-Stage-Liver-Disease (MELD) y el MELD-sodio, calculados a partir de la analítica extraída en el momento del ingreso previo al trasplante. Desde el año 2002 la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) emplea como criterio de priorización en lista de trasplante hepático el índice MELD, obtenido a partir de una fórmula matemática para predecir el pronóstico de los pacientes con enfermedad hepática avanzada.¹²² El índice MELD-Na incluye el sodio sérico en el cálculo, y presenta una mejor capacidad de predicción pronóstica de estos pacientes.¹²³

$$\text{MELD} = 11.2 \times \text{LN} (\text{INR}) + 3.78 \times \text{LN} (\text{Bilirrubina}) + 9.57 \times \text{LN} (\text{Creatinina}) + 6.43 \quad ^{124}$$

$$\text{"MELD-NA"} = \text{MELD} + 1.59 \times (135 - \text{Na}) \quad ^{124}$$

3.3.2.10 Tiempo de estancia en lista de espera de TH: tiempo en días transcurrido desde la inclusión en lista de espera de TH hasta la realización del mismo

3.3.2.10.1 Tiempo de estancia en lista de espera de TH en pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma: tiempo en días transcurrido desde la inclusión en lista de espera de TH hasta la realización del mismo en pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma.

3.3.3 Características del procedimiento quirúrgico

3.3.3.1 Tiempos de isquemia:

- Grupo A o DMC IIA

Material y métodos

- Tiempo de parada circulatoria: tiempo en minutos transcurrido desde la parada cardiorrespiratoria hasta el establecimiento de medidas de resucitación cardiopulmonar (RCP) avanzada. Debe ser inferior a 15 minutos.
- Tiempo de resucitación cardiopulmonar extrahospitalaria: tiempo en minutos transcurrido desde el inicio de la RCP avanzada hasta la llegada del donante al hospital.
- Tiempo de isquemia caliente del donante: tiempo en minutos transcurrido desde la parada cardiorrespiratoria hasta el inicio de la PRN. Debe ser inferior a 150 minutos.
- Tiempo de cardiocompresor: tiempo transcurrido desde el inicio del mantenimiento del donante mediante cardiocompresor (LUCAS™) hasta la detención del mismo (en el momento de entrada en PRN); descrito en minutos.
- Tiempo de preservación: tiempo en minutos transcurrido desde el inicio de la PRN hasta el inicio de la preservación en frío mediante la perfusión con solución de preservación. Debe ser inferior a 300 minutos. Corresponde al tiempo en bomba.
- Tiempo de isquemia fría (TIF): equivalente a DME.
- Tiempo de isquemia caliente (TIC): equivalente a DME.
- Grupo B o DME
 - Tiempo de isquemia fría (TIF): tiempo en minutos transcurrido desde el clampaje aórtico y el inicio de la perfusión con solución de preservación en el donante hasta la extracción del injerto del líquido de preservación para iniciar las anastomosis en el receptor.
 - Tiempo de isquemia caliente (TIC): tiempo en minutos transcurrido desde el fin del tiempo de isquemia fría hasta el inicio de la reperusión venosa del injerto en el receptor tras el desclampaje portal.

3.3.3.2 Variables relacionadas con la PRN:

- Flujo medio en bomba: recogido por el equipo de perfusionistas durante la PRN.
Valor medio del flujo en bomba medido en L/min. No debe ser inferior a 2,5 L/min.
- Flujo inferior a 2 L/min: flujo en bomba de PRN inferior a 2 L/min en cualquier momento de la monitorización en PRN.
- Flujo inferior a 3 L/min: flujo en bomba de PRN inferior a 3 L/min en cualquier momento de la monitorización en PRN.
- Volumen en mL administrado en bomba de: Plasmalyte, hidroxietilalmidón, bicarbonato y concentrados de hematíes.
- Evolución analítica del donante en PRN: valores de GOT (UI/L), GPT (UI/L), GGT (UI/L) y bilirrubina (mg/dL) obtenidos en 3 momentos (llegada del donante a la UCI, inmediatamente tras la entrada en PRN y la última analítica extraída en PRN).

3.3.3.3 Requerimientos transfusionales durante la intervención:

Descrito en unidades transfundidas durante el procedimiento teniendo en cuenta sus respectivos volúmenes: concentrado de hematíes (400 mL/ud), unidad de plasma fresco congelado (200 mL/ud), pool de plaquetas (40 mL/ud) y fibrinógeno (g).

Para realizar el análisis de los requerimientos transfusionales se ha calculado el índice McCluskey, que permite clasificar a los pacientes en tres estratos (0=bajo riesgo, 1-2=riesgo intermedio, 3-8=alto riesgo) para valorar el riesgo de transfusión masiva de hemoderivados durante el trasplante y las primeras 24 horas (Tabla 12).^{125,126}

Tabla 12. Índice McCluskey. Puntuación según parámetros

Edad > 40 años	1p
INR	
1,2 - 2	1p
> 2	2p
Creatinina	
Mujeres > 1,2 mg/dL	1p
Hombres > 1,3 mg/dL	1p
Hemoglobina < 10 g/dL	1p
Plaquetas < 70.000 / mm³	1p
Albúmina < 2,8 g/dL	1p
Retrasplante	1p

3.3.3.4 Técnica de implante del injerto:

La técnica de implante del injerto hepático ha sido similar en ambos grupos. En nuestro centro se realiza desde 1992 la técnica de *piggy-back*, sin necesidad de circulación extracorpórea dado que se mantiene la circulación portal del hígado en el receptor hasta inmediatamente antes del clampaje de las venas suprahepáticas.

- Anastomosis cavo-cava: 2 suturas continuas con hilo monofilamento no reabsorbible 4/0.
- Anastomosis portal: 2 suturas continuas con hilo monofilamento no reabsorbible 6/0. Generalmente en nuestro centro se realiza reperusión portal primero.
- Anastomosis arterial: puntos entrecortados o sutura continua (en función del calibre) con hilo monofilamento no reabsorbible, 6/0 o 7/0.

3.3.3.4.1 Reconstrucción de la vía biliar:

Se realiza habitualmente anastomosis colédoco-coledociana término-terminal con puntos entrecortados de hilo monofilamento reabsorbible 5/0 o 6/0, sin necesidad de tubo de Kehr. Se ha optado por éste o por la realización de derivación biliodigestiva cuando ha sido necesario en ambos grupos, en función del calibre de la vía biliar, la disparidad de calibre de la misma entre donante y receptor y la indicación del trasplante; a criterio del cirujano. Se ha clasificado en:

- Coledoco-coledocostomía sin tubo de Kehr.
- Coledoco-coledocostomía con tubo de Kehr.
- Hepático-yeyunostomía en Y de Roux.

3.3.4 Manejo y evolución tras el trasplante

3.3.4.1 Estancia hospitalaria: tiempo en días de permanencia del paciente en el hospital (incluyendo estancia en UCI) tras la realización del trasplante.

3.3.4.2 Estancia en UCI: tiempo en días de permanencia del paciente en la UCI, excluyendo los reingresos.

3.3.4.3 Seguimiento analítico: se recogen los valores de GOT, GPT, GGT, bilirrubina y estudio de hemostasia (actividad de protrombina e INR) en 7º y 30º día postrasplante.

3.3.4.4 Inmunosupresión: en todos los pacientes la inmunosupresión inicial incluye esteroides e inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus). En algunos pacientes se añade micofenolato mofetilo (MMF). Se describe la pauta de inmunosupresión al año del trasplante.

3.3.4.5 Complicaciones postrasplante:

- 3.3.4.5.1 Fallo primario del injerto: se ha empleado la la definición de Broering,¹²⁷ (niveles séricos de GOT ≥ 3000 asociados al menos con uno de los siguientes parámetros: INR $\geq 2,5$; acidosis (pH arterial $\leq 7,30$ o pH venoso $\leq 7,25$) y/o niveles séricos de lactato ≥ 4 mMol/L en los primeros 10 días tras el trasplante hepático.
- 3.3.4.5.2 Disfunción inicial del injerto (DII): forma temporal y reversible de disfunción del injerto, definida como la presencia de uno o más de los siguientes: bilirrubina ≥ 10 mg/dL o INR $\geq 1,6$ en el 7º día o GOT o GPT > 2000 UI/L durante los primeros 7 días.^{128–130}
- 3.3.4.5.3 Trombosis de arteria hepática: definida como la ausencia de señal de arteria hepática o la presencia de obstrucción superior al 90% de la misma en la ecografía doppler postrasplante. En caso de duda diagnóstica se realiza angio-TC. Todos los pacientes fueron estudiados mediante ecodoppler en las primeras 48 horas postrasplante y tras la primera semana.
- 3.3.4.5.4 Mortalidad postoperatoria: definida como la mortalidad en los primeros 30 días tras el trasplante.
- 3.3.4.5.5 Recidiva de la infección por VHC: presencia de hallazgos serológicos o anatomopatológicos (en biopsia hepática) compatibles con infección por VHC en paciente con diagnóstico pretrasplante de dicha infección o carga viral positiva.
- 3.3.4.5.6 Recidiva de hepatocarcinoma: reaparición de lesión tumoral diagnosticada mediante hallazgos compatibles en técnicas de imagen y/o análisis anatomopatológico.

3.3.4.5.7 Rechazo agudo: presencia de hallazgos anatomopatológicos compatibles en biopsia hepática (endotelitis o flebitis, infiltrado inflamatorio portal mixto y lesión ductal). Para establecer la gravedad del rechazo se emplea el índice RAI (*Rejection Activity Index*) y la clasificación de Banff.¹³¹

3.3.4.5.8 Rechazo crónico: presencia de hallazgos anatomopatológicos en biopsia hepática compatibles (endarteriopatía fibroproliferativa, necrosis segmentaria del epitelio biliar y ductopenia, infiltrado portal mononuclear leve o moderado, necrosis hepatocitaria y colestasis central lobulillar).

3.3.4.5.9 Complicación infecciosa: presencia de aislamientos microbiológicos asociados a clínica compatible, indicativos de infección bacteriana, vírica, fúngica o combinación entre ellas durante el seguimiento.

3.3.4.5.10 Insuficiencia renal *de novo*: definida como la presencia de creatinina superior a 1,5 g/dL (en pacientes sin deterioro de función renal previa) o un valor superior al doble de la creatinina pretrasplante; medida al mes y al año.¹³²

3.3.4.5.11 Complicaciones biliares:

Las complicaciones biliares se han clasificado según el criterio empleado por nuestro equipo y descrito previamente:

- ABS: estenosis anastomóticas (localizadas exclusivamente en la zona anastomótica).
- NABS: estenosis no anastomóticas (con distribución intra o extrahepática).
- MBS: estenosis mixtas (presencia sincrónica de las dos alteraciones previas).
- Fístula biliar.

3.3.4.5.11.1 Colangiopatía isquémica: definida como la presencia de estenosis difusa no anastomótica del árbol biliar (incluye tanto las NABS como las MBS), en presencia de arteria hepática permeable. El diagnóstico se realiza mediante prueba de imagen (ecografía doppler, TAC, colangio-RMN o CTPH).

Se describe:

- Momento de presentación: colangiopatía isquémica precoz (presentación durante el primer año tras el TH) o tardía (posterior al primer año).
- Realización de colangiografía transparietohepática (CTPH).
- Fecha de realización de la primera sesión de CTPH: definida como día postrasplante en el que se realiza el procedimiento.
- Número de sesiones de CTPH realizadas.
- Necesidad de colocación de prótesis (plástica o metálica) para el tratamiento de la patología biliar.
- Resolución de la complicación biliar mediante la CTPH, definido como la ausencia de clínica o alteraciones analíticas compatibles en los siguientes 6 meses.
- Realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).
- Tratamiento quirúrgico de la complicación biliar: descrita como la presencia o ausencia de la misma, especificando en los casos intervenidos si se realiza cirugía derivativa biliar (hepaticoyeyunostomía).

3.3.4.5.12 Retrasplante: se describen los casos de realización de retrasplante en ambos grupos, así como la causa de pérdida del injerto.

3.3.5 Supervivencia

3.3.5.1 Supervivencia actuarial del paciente: definida como el tiempo en días transcurrido desde la realización del trasplante hasta la fecha de fallecimiento del paciente. Descrita al 1º, 3º y 5º año.

3.3.5.2 Supervivencia actuarial del injerto: definida como el tiempo en días transcurrido desde la realización del trasplante hasta la fecha de retrasplante o fecha de fallecimiento del paciente. Descrita al 1º, 3º y 5º año.

3.3.5.3 Supervivencia actuarial de paciente e injerto tras dividir el grupo A (TH DMC IIA) en dos periodos de tiempo: se ha dividido el grupo A en una primera época que comprende desde enero de 2006 hasta diciembre de 2011 y una segunda época que comprende desde enero de 2012 hasta diciembre de 2016. La definición de ambas variables es equivalente a la previamente descrita.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.4.1 Estadística descriptiva

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar cuando se cumplen condiciones de normalidad, mediana y valores mínimo y máximo en forma de rango en el resto de los casos. Previamente se estudia la normalidad de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov. Los valores de las variables cualitativas se expresan en números absolutos y frecuencias relativas en forma de porcentaje.

3.4.2 Estadística inferencial

3.4.2.1 Análisis bivalente

El análisis de la relación entre variables cualitativas se realiza mediante el test de chi-cuadrado de Pearson (χ^2) o el test exacto de Fisher (en caso de que el 20% o más de los casos presenten valores esperados inferiores a 5).

La relación entre variables cualitativas binarias y variables cuantitativas con distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov) se analiza mediante la prueba t de Student, tras estudiar la homogeneidad de varianzas mediante el test de Levene. En caso de variables sin distribución normal se emplea el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Se ha considerado la significación estadística cuando la p obtenida es inferior a 0,05.

3.4.2.2 Análisis multivariante

Se realiza un análisis multivariante para evaluar la supervivencia de injerto y paciente mediante la construcción de un modelo de regresión de Cox. Se ha realizado este análisis en referencia tanto a la muestra completa como a la selección de casos correspondiente al grupo A específicamente.

- Se ajusta el evento tiempo dependiente con la variable de intervención.
- Se evalúa de manera conjunta cada una de las variables con la variable de intervención en el modelo, para observar el efecto de confusión en la variable intervención.
- Se consideran para la confección del modelo de análisis aquellas variables significativas o con relevancia clínica, que se incluyen junto con la variable de intervención, a través del método de selección de pasos hacia atrás. Se calcula el

Hazard Ratio para las variables independientes del modelo final, descrito junto a su intervalo de confianza al 95% y su significación estadística considerada con p inferior a 0,05.

3.4.2.3 Análisis de supervivencia

Para el cálculo de la supervivencia del paciente y del injerto se emplea la curva de supervivencia de Kaplan Meier. La comparación de la supervivencia actuarial entre grupos se ha realizado mediante el test de Log-Rank (Mantel-Cox), considerando una p estadísticamente significativa aquella con valor inferior a 0,05.

El estudio se ha realizado mediante el paquete de análisis estadístico IBM SPSS Statistics para Macintosh versión 20.0.0 (IBM Corp. Released 2011. Armonk, NY).

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE LOS DONANTES

4.1.1 Muestra y grupos de estudio según el tipo de donante

La muestra de estudio corresponde a 340 TH, divididos en dos grupos según el tipo de donante utilizado. El grupo A, de donantes con muerte circulatoria tipo IIA (DMC IIA) está compuesto por 75 pacientes (22,1%). El grupo B, de donantes en muerte encefálica (DME) está compuesto por 265 pacientes (77,9%) (Fig. 14).

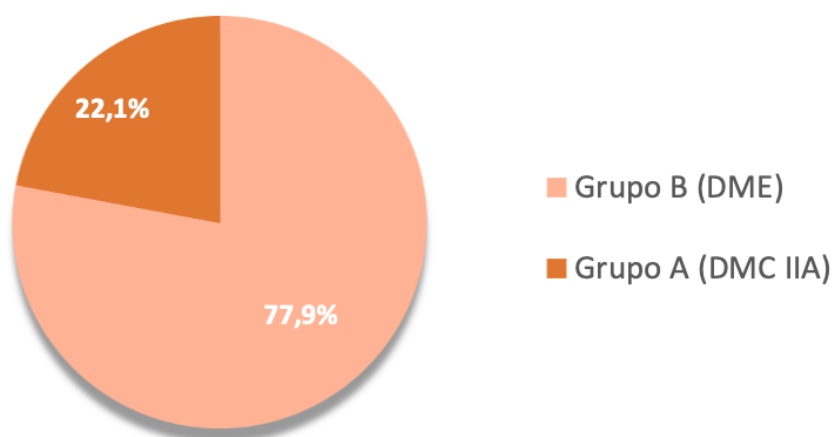


Fig. 14. Tipo de donante

4.1.2 Distribución por tipo de donante y año durante el periodo de estudio

La distribución de la población de estudio según el tipo de donante se describe en la Figura 15.

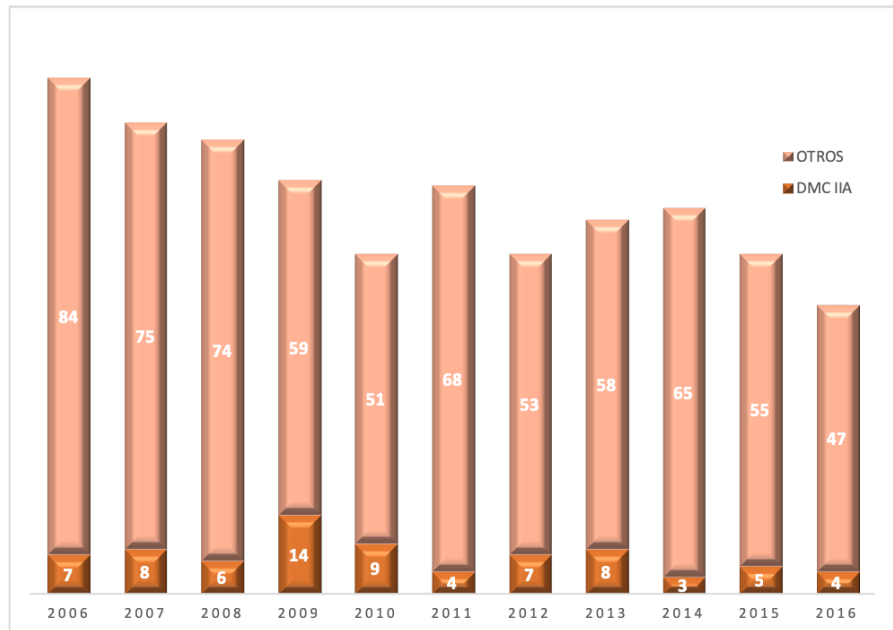


Fig. 15. Distribución por tipo de donante y por año

Como se ha descrito previamente, de los 764 TH realizados durante el periodo de estudio se ha seleccionado una muestra 340 tras aplicar los criterios de exclusión.

Las causas de exclusión de este estudio se detallan en la Tabla 13.

Tabla 13 Causas de exclusión del estudio

764 TH	Casos excluidos
Donante > 70 años	151
Retrasplante	63
Injerto parcial o donante vivo	54
Fallo hepático fulminante	40
Trasplante combinado	36
Infección VIH	20
Trasplante infantil	2
DMC III	11
DMC IIB	2
DMC IIA otros centros	4
Macroesteatosis > 30%	5
Seguimiento incompleto o datos insuficientes	36

4.1.3 Edad y sexo del donante

En ambos grupos existe predominio de donantes de sexo masculino ($p=0,003$) (Fig. 16). La mediana de edad es de 44 años (rango 18-55) en el grupo A y de 50 años (rango 18-69) en el grupo B, con diferencia significativa ($p=0,001$).

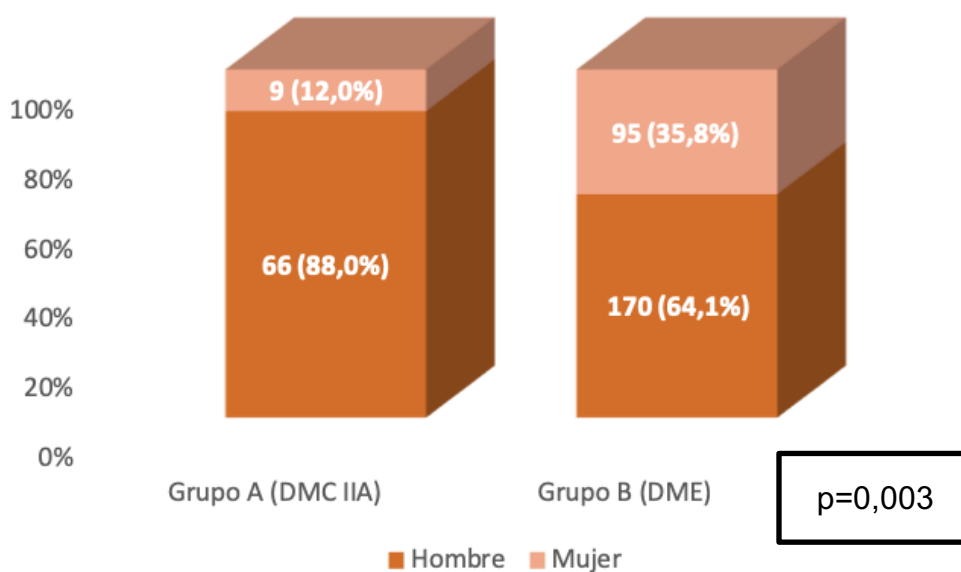


Fig. 16 Sexo del donante

4.1.4 Índice de masa corporal

No existen diferencias significativas entre ambos grupos en lo que se refiere a la mediana de IMC (kg/m^2); 27,04 (rango 18,73-48,89) en el grupo A y 26,89 en el grupo B (rango 17,30-54,92) ($p=0,918$).

4.1.5 Causa de muerte del donante

Las causas de muerte más frecuentes en el caso de DMC IIA son aquellas de origen cardiaco (cardiopatía isquémica, arritmia). En los donantes por muerte encefálica, la causa más frecuente es el accidente cerebrovascular (Tabla 14).

Tabla 14. Causa de éxitus de los donantes

CAUSA DE MUERTE DEL DONANTE	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Arritmia – muerte súbita	43 (57,3%)	17 (6,4%)	< 0,001
Cardiopatía isquémica	27 (36%)	5 (1,9%)	
Accidente cerebrovascular	0	106 (40%)	
Traumatismo craneoencefálico	0	46 (17,4%)	
Otros	5 (6,7%)	91 (34,3%)	

4.1.6 Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

La estancia media en la UCI del grupo B es de $3,1 \pm 5,7$ días, significativamente más elevada que en el grupo A, que es inferior al día ($p < 0,001$).

4.1.7 Parada cardiorrespiratoria y uso de drogas vasoactivas (DVA)

El 100% de los DMC IIA presentan parada cardiorrespiratoria y reciben DVA de forma protocolizada durante la RCP. El 49% (130 donantes) de los DME reciben DVA ($p < 0,001$) y el 30,9% (82) sufren PCR ($p < 0,001$).

4.1.8 Parámetros analíticos del donante

A continuación se detallan los parámetros analíticos estudiados en los donantes. Los niveles del GOT y potasio en el grupo A (última analítica en PRN) son significativamente más elevados. No existen otras diferencias significativas en el resto de los parámetros estudiados (Tabla 15).

Tabla 15. Parámetros analíticos del donante

PARÁMETROS ANALÍTICOS	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
GOT (UI/L)	99 ± 74	71 ± 83	0,012
GPT (UI/L)	72 ± 67	59 ± 73	0,185
pH	7,39 ± 0,08	7,38 ± 0,09	0,884
Potasio (mEq/L)	7,22 ± 1,90	3,89 ± 0,74	< 0,001
Sodio (mEq/L)	145,14 ± 6,86	149,04 ± 8,67	0,190

4.1.9 Esteatosis del injerto

No existen diferencias significativas respecto a la distribución de la esteatosis del injerto en ambos grupos (Tabla 16).

Tabla 16. Esteatosis del injerto hepático

ESTEATOSIS DEL INJERTO	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Ausente	38 (50,7%)	157 (59,2%)	0,627
Macroesteatosis < 30%	33 (44%)	92 (34,7%)	
Microesteatosis	4 (5,3%)	16 (6%)	
Macro < 30% + microesteatosis	2 (2,7%)	8 (3%)	

4.1.10 Lesión de preservación del injerto

No existen diferencias significativas respecto a la distribución de la lesión de preservación entre ambos grupos (Tabla 17).

Tabla 17. Lesión de preservación del injerto

LESIÓN DE PRESERVACIÓN DEL INJERTO	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Ausente o mínima	60 (80%)	195 (73,7%)	0,802
Leve	15 (20%)	42 (15,7%)	
Moderada	0 (0%)	14 (5,3%)	
Grave	0 (0%)	14(5,3%)	

4.1.11 Variables específicas de la DMC IIA

Los tiempos específicos relacionados con la donación por muerte circulatoria IIA, así como los flujos en bomba del donante y el volumen administrado durante la PRN se describen en la Tabla 18. El 4% de los donantes (3) presenta un flujo en bomba inferior a 2 L/min en algún momento del mantenimiento en PRN. El 18,7% (14) presenta un flujo en bomba inferior a 3 L/min.

Tabla 18. Variables relacionadas con la DMC IIA

VARIABLES ESPECÍFICAS DE LA DMC IIA (Grupo A)		
	Media + desviación típica	Rango
Tiempo de parada circulatoria total (min.)	5,9 ± 7,5	0-15
Tiempo de resucitación cardiopulmonar extrahospitalaria (min.)	44,7 ± 1,8	5-100
Tiempo de cardiocompresor (min.)	116,4 ± 21	39-156
Tiempo de isquemia caliente del donante (min.)	130 ± 21.5	40-165
Tiempo de preservación o PRN (min.)	204,7 ± 37.3	118-285
Flujo medio en bomba (L/min)	3,79 ± 0,425	3,02-4,76
- Flujo en bomba inferior a 2 L/min	4% (3)	
- Flujo en bomba inferior a 3 L/min	18,7% (14)	
Bicarbonato (1/6 M) en bomba (mL)	398 ± 171	0-750
Sangre en bomba (mL)	384 ± 400	0-1800
Hidroxietilalmidón en bomba (mL)	734 ± 491	0-2500
PlasmaLyte® en bomba (mL)	1379 ± 978	250-5000

Durante el periodo de estudio 181 injertos hepáticos fueron rechazados para TH, exponiéndose los motivos en la Tabla 19.

Resultados

Tabla 19. Causas de descarte de injertos hepáticos DMC IIA en PRN (181)

Isquemia hepática	48 (26,5%)
Transaminasas elevadas	43 (23,8%)
Negativa familiar	31 (17,1%)
Flujo en bomba insuficiente	22 (12,1%)
Esteatosis	11 (6,1%)
Perfusión hepática inadecuada	8 (4,4%)
Tiempo prolongado en bomba	5 (2,8%)
Negativa judicial	3 (1,7%)
Traumatismo hepático	3 (1,7%)
Positividad de serología VHC	2 (1,1%)
Cirrosis	1 (0,5%)
Neoplasia	1 (0,5%)
Otras	3 (1,7%)

4.1.11.1 Datos analíticos del donante durante el mantenimiento en PRN

Durante el mantenimiento en PRN se realizan estudios analíticos en el donante cada 30 minutos para valorar su evolución (Tabla 20).

Tabla 20. Datos analíticos del donante DMC IIA registrados durante el mantenimiento en PRN

DATOS ANALÍTICOS DEL DONANTE EN PRN		
	Mediana	Rango
Llegada a UCI		
GOT (UI/L)	93	27-914
GPT (UI/L)	63	16-878
GGT (UI/L)	26	7-450
Bilirrubina total (mg/dL)	0,2	0-1,3
Tras entrada en PRN		
GOT (UI/L)	80	27-321
GPT (UI/L)	72	22-435
GGT (UI/L)	23	4-190
Bilirrubina total (mg/dL)	0,1	0-0,7
Última en PRN		
GOT (UI/L)	123	50-289
GPT (UI/L)	92	32-358
GGT (UI/L)	31	8-152
Bilirrubina total (mg/dL)	0,2	0,1-1,5

4.2 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE LOS RECEPTORES

4.2.1 Edad y sexo del receptor

La mediana de edad en el grupo A es de 60 años (rango 36-70), significativamente mayor que la mediana de edad del grupo B, de 55 años (rango 18-70) ($p=0,002$). Existe un predominio de receptores varones en ambos grupos cercano al 75% ($p=0,925$) (Fig. 17).

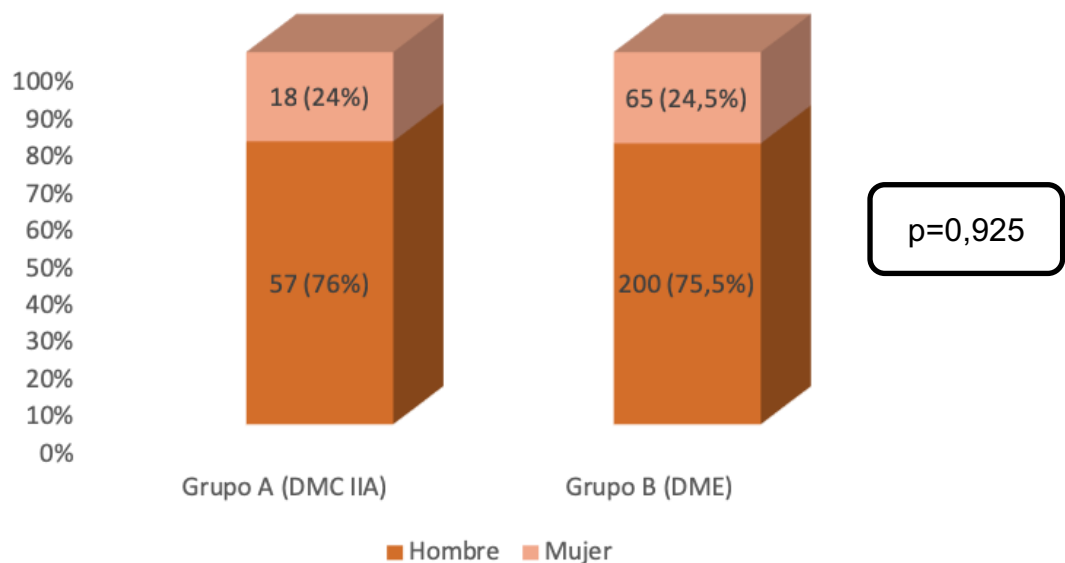


Fig. 17 Sexo del receptor

4.2.2 Índice de masa corporal del receptor

No existen diferencias significativas entre ambos grupos en lo que se refiere al IMC (kg/m^2) medio; $28,2 \pm 4$ en el grupo A y $28 \pm 4,9$ en el grupo B ($p=0,797$).

4.2.3 Antecedentes personales del receptor

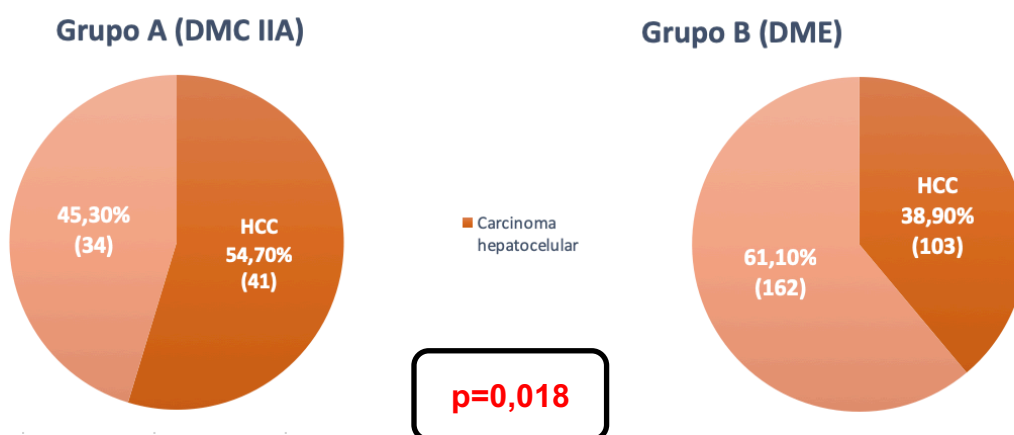
La distribución de comorbilidades pretrasplante en los receptores de ambos grupos no presenta diferencias estadísticamente significativas (Tabla 21).

Tabla 21. Antecedentes personales del receptor

ANTECEDENTES PERSONALES	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Diabetes Mellitus	22 (29,3%)	63 (23,8%)	0,380
Insuficiencia renal	5 (6,7%)	29 (10,9%)	0,205
Respiratorios	5 (6,7%)	22 (8,3%)	0,609
Cardiológicos	7 (9,3%)	14 (5,3%)	0,122
Hipertensión arterial	17 (22,7%)	60 (22,6%)	0,928

4.2.4 Carcinoma hepatocelular

La frecuencia de hepatocarcinoma en el grupo A es significativamente más elevada que en el grupo B ($p=0,018$) (Fig. 18).

**Fig. 18 Hepatocarcinoma en el receptor**

4.2.5 Infección por VHC

No existen diferencias entre ambos grupos en lo que se refiere a la frecuencia de infección VHC ($p=0,105$) (Fig. 19).

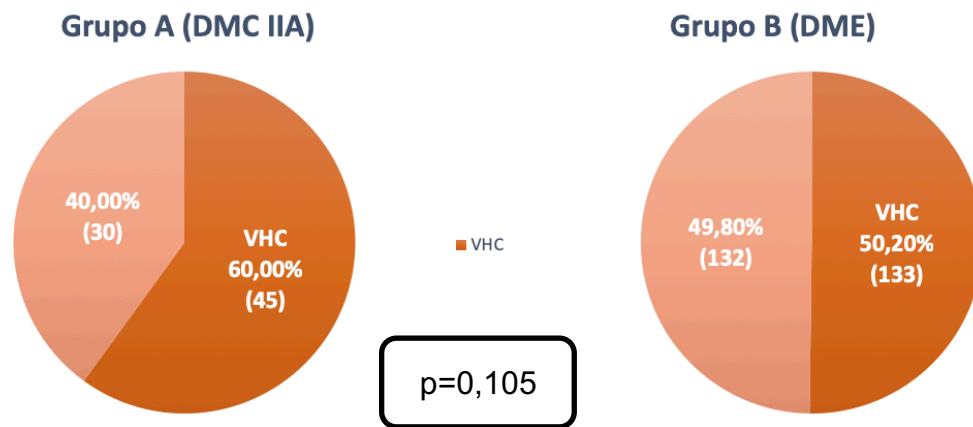


Fig. 19 VHC en el receptor

4.2.6 Indicación de trasplante hepático

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la indicación de trasplante, a excepción del hepatocarcinoma que fue significativamente más frecuente en el grupo A (Tabla 22).

Tabla 22. Análisis de las principales indicaciones de trasplante

INDICACIÓN DE TRASPLANTE	Grupo A (DMC IIA)	Grupo B (DME)	p
Cirrosis enólica	23 (30,7%)	80 (30,2%)	0,874
Cirrosis por VHC	45 (60%)	133 (50,2%)	0,107
Cirrosis por VHB	4 (5,3%)	15 (5,7%)	0,975
Hepatocarcinoma	41(54,7%)	103 (38,9%)	0,012

4.2.7 Parámetros de laboratorio pre-trasplante hepático

El recuento plaquetario es inferior en el grupo A. No existen diferencias estadísticamente significativas en lo relacionado con los demás parámetros analíticos descritos (Tabla 23).

Tabla 23. Parámetros de laboratorio pre-TH

PARÁMETROS DE LABORATORIO PRETRASPLANTE	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Bilirrubina (mg/dL)	3,1 ± 3,4	3,9 ± 6,8	0,139
INR	1,46 ± 0,4	1,45 ± 0,4	0,778
Hemoglobina (g/dL)	12,3 ± 2,2	11,8 ± 2,2	0,103
Plaquetas (/mm³)	81.489 ± 35.876	94.095 ± 59.214	0,024
Albúmina sérica (g/dL)	3,2 ± 0,6	3,5 ± 1,8	0,164
Creatinina sérica (mg/dL)	0,96 ± 0,3	0,99 ± 0,51	0,597
Sodio sérico (mEq/L)	136 ± 6	137 ± 8	0,368

4.2.8 Estadio funcional según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte

El número de receptores hepáticos trasplantados con una hepatopatía grado A es significativamente inferior en el grupo A, mientras que el número de receptores trasplantados con hepatopatía grado B es superior ($p=0,028$) (Tabla 24).

Tabla 24. Clasificación de Child-Pugh-Turcotte

CHILD-PUGH-TURCOTTE	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
A	14,66% (11)	29,81% (79)	0,028
B	45,33% (34)	30,56% (81)	
C	40% (30)	39,62% (105)	

4.2.9 Estadio funcional según MELD y MELD-Na

No existen diferencias significativas en relación con los índices del MELD y MELD-Na entre los grupos A y B (Tabla 25).

Tabla 25. Índices MELD y MELD-Na pretrasplante del receptor

	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
MELD	14,4 ± 4,9	14,5 ± 6,3	0,886
MELD-Na	16,9 ± 6,4	16,6 ± 7	0,756

4.2.10 Tiempo en lista de espera de trasplante hepático (LETH)

El tiempo medio transcurrido desde la inclusión en lista de espera hasta el trasplante en el grupo A es significativamente menor que en el grupo B ($p=0,037$) (Tabla 26).

4.2.10.1 Tiempo en LETH de pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma

De la misma manera esta diferencia se mantiene en pacientes con diagnóstico de HCC, cuyo tiempo medio transcurrido en lista de espera de TH es significativamente menor en el grupo A que en el grupo B ($p=0,040$) (Tabla 26).

Tabla 26. Tiempo en lista de espera de trasplante hepático global y en pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma

	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Tiempo en LETH (días)	160 ± 91	240 ± 165	0,037

	Grupo A (DMC IIA) n = 41	Grupo B (DME) n = 103	p
Tiempo en LETH de pacientes con diagnóstico de HCC (días)	159 ± 90	237 ± 162	0,040

4.2.11 Estancia en UCI y estancia hospitalaria total del receptor

El tiempo de ingreso en UCI no presenta diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo. La estancia hospitalaria es inferior, aunque sin diferencias significativas, en el grupo B (Tabla 27).

Tabla 27. Tiempo de estancia hospitalaria y estancia en UCI del receptor

	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Estancia en UCI (días)	6,8 ± 7	6,3 ± 9	0,638
Estancia hospitalaria (días)	22,7 ± 21,2	18,5 ± 17,8	0,097

4.2.12 Índice McCluskey y transfusión de hemoderivados

No existen diferencias significativas en cuanto al índice McCluskey entre ambos grupos (Tabla 28). Sin embargo, el volumen de unidades de hemoderivados transfundidos en el grupo A es significativamente mayor (Tabla 29).

Tabla 28. Índice McCluskey

Índice McCluskey	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Riesgo bajo (0)	0% (0)	1,5% (4)	0,599
Riesgo intermedio (1-2)	46,6% (35)	48,7% (129)	
Riesgo alto (3-8)	53,3% (40)	49,8% (132)	

Tabla 29. Requerimientos transfusionales

REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Hematíes concentrados (unidades)	12,3 ± 12,9	8,6 ± 9,7	0,008
Plasma fresco congelado (unidades)	16,2 ± 12,4	10,7 ± 8,8	< 0,001
Plaquetas (unidades)	2,3 ± 1,8	1,7 ± 1,8	0,014
Fibrinógeno (gramos)	2,7 ± 3,2	1,3 ± 2,3	< 0,001

4.2.13 Características del procedimiento quirúrgico

4.2.13.1 Tiempos de isquemia fría y caliente:

El tiempo de isquemia caliente es significativamente inferior en los trasplantes del grupo A (Tabla 30).

Tabla 30. Tiempos de isquemia fría y caliente para DMC y DME

	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
TIF (min)	386 ± 86	406 ± 163	0,433
TIC (min)	62 ± 14	70 ± 36	0,010

4.2.13.2 Reconstrucción de la vía biliar

En ambos grupos se realiza fundamentalmente coledococoledocostomía sin tubo en T de Kehr (Tabla 31).

Tabla 31. Técnica de reconstrucción de la vía biliar

RECONSTRUCCIÓN BILIAR	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
C-C sin tubo en T	72 (96%)	250 (94,3%)	0,518
C-C con tubo en T	3 (4%)	11(4,2%)	
Hepaticoyeyunostomía	0	4 (1,5%)	

4.2.14 Evolución postrasplante

4.2.14.1 Seguimiento analítico del receptor

No existen diferencias significativas en la evolución analítica tras el trasplante entre ambos grupos (Tabla 32).

Tabla 32. Evolución analítica del receptor tras el trasplante hepático

PARÁMETROS ANALÍTICOS EN EL RECEPTOR	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
7º día tras TH			
GOT (UI/L)	66±67	71±119	0,794
GPT (UI/L)	211±150	212±155	0,965
GGT (UI/L)	337±336	301±247	0,477
Bilirrubina total (mg/dL)	3,1±4	1,8±2	0,102
30º día tras TH			
GOT (UI/L)	38±34	41±62	0,777
GPT (UI/L)	67±69	77±93	0,486
GGT (UI/L)	217±276	211±269	0,890
Bilirrubina total (mg/dL)	2±4	2±11	0,981

4.2.14.2 Inmunosupresión

En aproximadamente la mitad de los pacientes de ambos grupos se añade micofenolato mofetilo durante la evolución postrasplante (Tabla 33).

Tabla 33. Pauta de inmunosupresión al año del trasplante hepático

INMUNOSUPRESIÓN	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Tacrolimus	75 (100%)	252 (95,1%)	0,473
Ciclosporina	0	8 (3%)	0,987
Micofenolato mofetilo	36 (48%)	140 (52,8%)	0,562

4.2.15 Complicaciones postrasplante

4.2.15.1 Fallo primario del injerto

Se ha identificado mayor frecuencia tanto de FPI como de disfunción inicial del injerto en el grupo A, con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo B (Tabla 34).

Tabla 34. Fallo primario del injerto

	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Fallo primario del injerto	6 (8%)	4 (1,5%)	0,031
Disfunción inicial del injerto	7 (9,3%)	15 (5,6%)	0,013

4.2.15.2 Recidiva de infección por VHC

De los 178 pacientes con diagnóstico de infección VHC previo al trasplante (45 en el grupo A y 133 en el grupo B), se identifica recidiva de la infección clínicamente relevante en 30 pacientes (66,7%) del grupo A y 96 (72,2%) del grupo B, sin diferencias significativas ($p=0,482$).

4.2.15.3 Recidiva de hepatocarcinoma

De los 144 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma previo al trasplante (41 en el grupo A y 103 en el grupo B), se identifica recidiva del tumor en 3 pacientes (7,3%) del grupo A y 8 (7,8%) del grupo B ($p=0,501$).

4.2.15.4 Complicaciones biliares

Las complicaciones biliares son significativamente más frecuentes en el grupo A, debiéndose esta diferencia fundamentalmente al número de casos de NABS, aunque también se identifica una mayor frecuencia de estenosis anastomóticas (Tabla 35).

Tabla 35. Complicaciones biliares

COMPLICACIONES BILIARES	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
<u>Complicaciones biliares</u>	23 (30,6%)	28 (10,6%)	0,001
ABS	5 (6,7%)	5 (1,9%)	0,040
NABS	12 (16%)	8 (3%)	0,018
MBS	4 (5,3%)	8 (3%)	0,688
Fuga biliar	2 (2,7%)	9 (3,4%)	0,999

4.2.15.4.1 Colangiopatía isquémica

Como ya se ha descrito, existe una mayor frecuencia de lesiones compatibles con CI en el grupo A. Un número importante de casos se presentan de forma precoz, durante el primer año tras el TH y el abordaje inicial en la mayoría de los casos es la realización de una CTPH (Tabla 36).

Tabla 36. Colangiopatía isquémica

	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Colangiopatía isquémica	16 (21,3%)	16 (6,03%)	0,001
Precoz	14 (18,6%)	11 (4,1%)	0,082
Tardía	2 (2,6%)	5 (1,8%)	
Diagnóstico y tratamiento			
CTPH	11 (14,6%)	16 (6,03%)	0,002
- Día primera sesión	145 (36-2110)	368 (30-3458)	0,180
- N° sesiones	5 (0-21)	3,5 (0-16)	0,057
CPRE	3 (4%)	8 (3%)	0,179
Prótesis	11 (14,6%)	10 (3,7%)	0,001
Resolución	13 (17,3%)	14 (5,2%)	0,268
Hepático-yeyunostomía	5 (6,6%)	8 (3%)	0,126

4.2.15.5 Otras complicaciones post-TH

En cuanto a otros tipos de complicaciones postrasplante, sólo se identifican diferencias significativas en lo que respecta al rechazo agudo, más frecuente en el grupo B (Tabla 37).

Tabla 37. Complicaciones postrasplante

	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Trombosis de la arteria hepática	3 (4%)	9 (3,4%)	0,732
Mortalidad postoperatoria	4 (5,3%)	17 (6,4%)	0,794
Rechazo agudo	18 (24%)	94 (35,5%)	0,044
Rechazo crónico	3 (4%)	6 (2,3%)	0,425
Complicación infecciosa	11 (14,7%)	56 (21,1%)	0,667
Insuficiencia renal de novo (1° mes)	15 (20%)	37 (14%)	0,193
Insuficiencia renal de novo (1° año)	15 (20%)	36 (13,6%)	0,194

4.2.15.6 Retrasplante

La frecuencia de retrasplante es significativamente más elevada en el grupo A, fundamentalmente como consecuencia del FPI y las estenosis biliares no anastomóticas no resueltas por dilatación o derivación biliar. Las causas de retrasplante principales en el grupo B son la recidiva de VHC, la TAH y el rechazo crónico como se describe en la Tabla 38 y Fig. 20.

Tabla 38. Retrasplante hepático y causas

INCIDENCIA Y CAUSAS DE RETRASPLANTE	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
INCIDENCIA GLOBAL	9 (12%)	12 (4,5%)	0,028
Fallo primario del injerto	6 (8%)	2 (0,8%)	
NABS	3 (4%)	1 (0,4%)	
Recidiva de VHC	0	3 (1,1%)	
Trombosis de la arteria hepática	0	3 (1,1%)	
Rechazo crónico	0	3 (1,1%)	

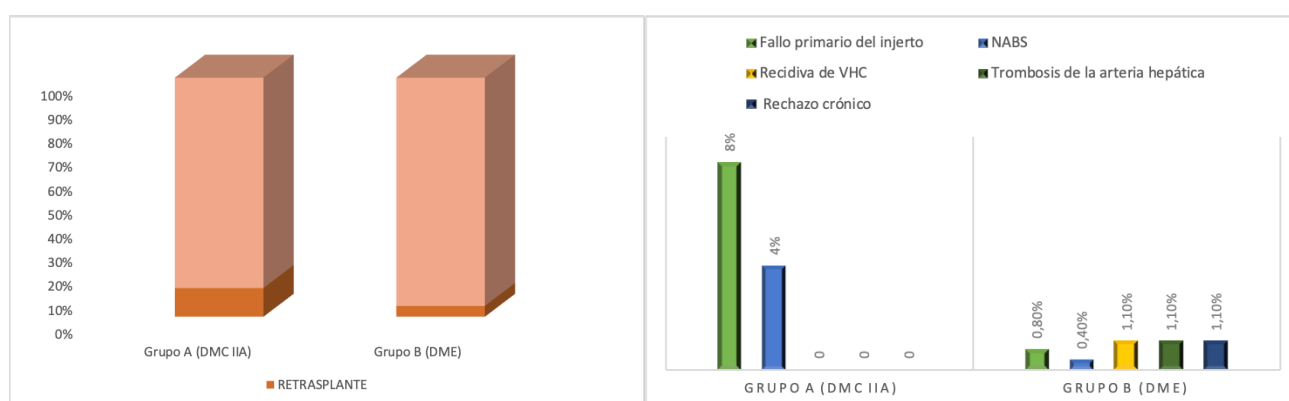


Fig. 20. Izquierda Incidencia de retrasplante hepático. Derecha Causas de retrasplante hepático

4.3 SUPERVIVENCIA

4.3.1 Supervivencia global

Tras un seguimiento medio de 1865 ± 1292 días (rango 3-4243) completado en junio de 2018, fallecieron 81 pacientes (23,8%). La supervivencia global a 1, 3 y 5 años es de 87,3%; 80,9% y 77,2% respectivamente.

4.3.2 Supervivencia actuarial del paciente

El seguimiento medio en el Grupo A fue de 1773 ± 1306 días y en el grupo B fue de 1892 ± 1289 días. No se han identificado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia actuarial del paciente entre ambos grupos ($p=0,180$) (Tabla 39, Fig. 21).

Tabla 39. Supervivencia actuarial del paciente

	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
1 año	82,7%	89%	0,180
3 años	73%	83,7%	
5 años	71,5%	78,8%	

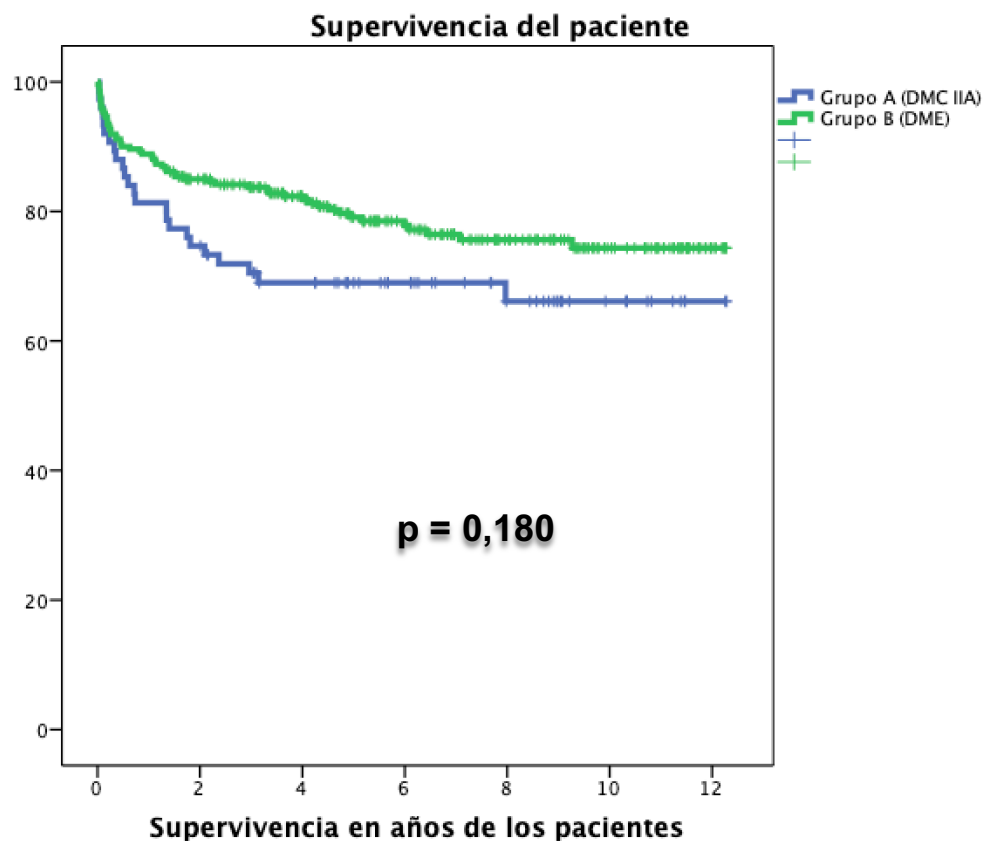


Fig. 21. Supervivencia del paciente por grupos

4.3.3 Supervivencia actuarial del injerto

En cuanto a la supervivencia del injerto, existen diferencias significativas entre ambos grupos, con una disminución de la supervivencia en el grupo A, especialmente pronunciada en los primeros años después del trasplante (Tabla 40, Fig. 22).

Tabla 40. Supervivencia actuarial del injerto

	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
1 año	73,3%	87,1%	0,013
3 años	65,1%	81,9%	
5 años	63,6%	76,5%	

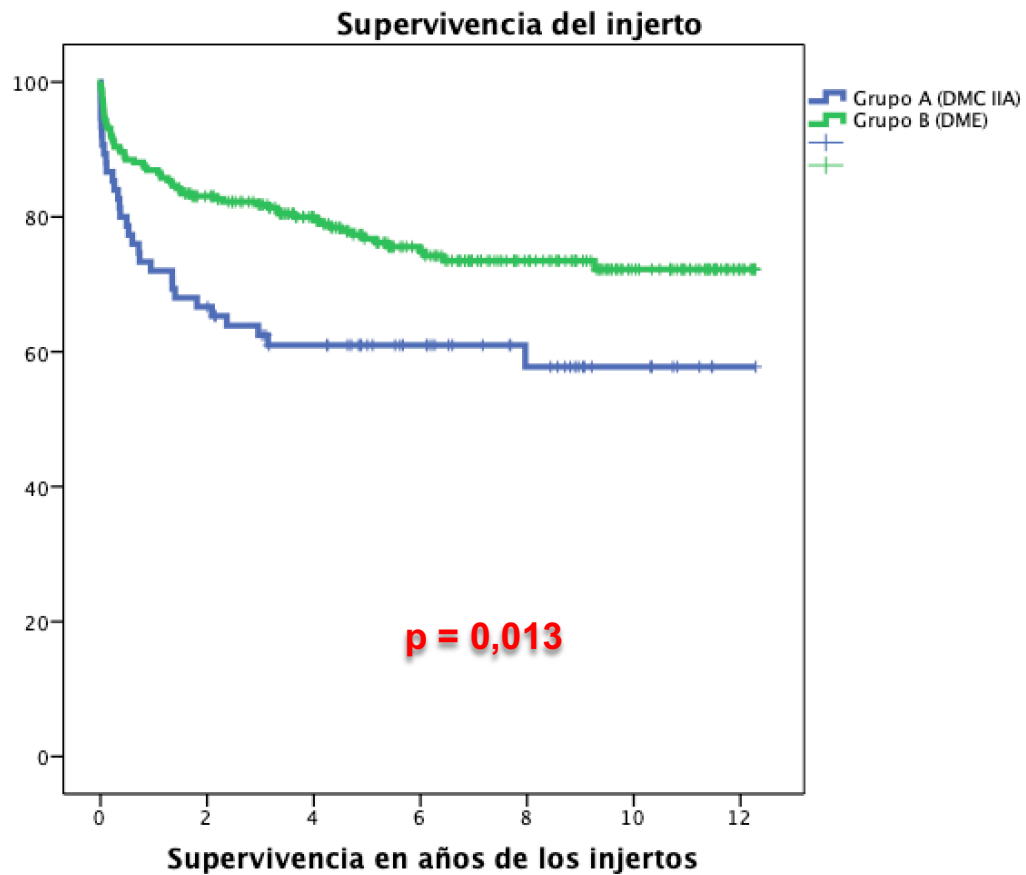


Fig. 22. Supervivencia del injerto por grupos

4.4 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTE E INJERTO MEDIANTE MODELO AJUSTADO DE REGRESIÓN DE COX

Se ha construido un modelo de regresión de Cox para el estudio del impacto sobre la supervivencia del paciente de todas aquellas variables con significación estadística y aquellas que, sin alcanzar diferencias significativas, presentan especial interés clínico. Cada una de ellas ha sido ajustada a la variable tipo de donante.

4.4.1 Análisis de supervivencia del paciente

Se ha identificado como única variable con impacto sobre la supervivencia del paciente la edad del receptor al trasplante superior a los 60 años con un HR de 3,379; intervalo de confianza del 95% (2,11-5,42) ($p < 0,001$). El resto de las variables no presentan relación con la supervivencia del paciente (Tabla 41).

Tabla 41. Modelo de regresión de la supervivencia del paciente

	HR	IC (95%)	p
Transfusión > 6 unidades de hematíes	1,946	1,18-3,21	0,009
Hemoglobina <10 g/dL	1,092	0,65-1,85	0,742
Edad del receptor > 60 años	3,379	2,11-5,42	< 0,001
Injerto procedente de DMC IIA	1,055	0,63-1,76	0,835

4.4.2 Análisis de supervivencia del injerto

Durante el estudio se ha establecido de nuevo la edad del receptor en el momento del trasplante superior a 60 años como una variable relacionada con la supervivencia del injerto. Asimismo, la transfusión de 6 o más concentrados de hematíes muestra relación con dicha supervivencia con un HR de 1,831; intervalo de confianza del 95% (1,15-2,91) ($p = 0,011$). El resto de las variables no tienen impacto en la supervivencia del injerto (Tabla 42).

Tabla 42. Modelo de regresión de la supervivencia del injerto

	HR	IC (95%)	p
Transfusión > 6 unidades de hematíes	1,831	1,15-2,91	0,011
No hepatocarcinoma	0,657	0,42-1,02	0,062
Edad del receptor > 60 años	2,307	1,48-3,58	< 0,001
Injerto procedente de DMC IIA	1,303	0,81-2,09	0,273

4.5 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTE E INJERTO DEL GRUPO DE DMC IIA MEDIANTE MODELO AJUSTADO DE REGRESIÓN DE COX

Se ha construido un modelo de regresión de Cox para el estudio de la supervivencia del paciente e injerto exclusivamente en el grupo A (DMC IIA), incluyendo en el modelo aquellas variables con significación estadística y aquellas que, sin alcanzar diferencias significativas presentan interés clínico.

4.5.1 Análisis de supervivencia del paciente en el grupo DMC IIA

De nuevo se identifica la edad del receptor superior a 60 años como única variable con impacto sobre la supervivencia de los pacientes trasplantados con injerto procedente de DMC IIA. Se obtiene un HR de 10,08; intervalo de confianza del 95% (1,99-57,07) y $p=0,005$ (Tabla 43).

Tabla 43. Modelo de regresión de supervivencia del paciente trasplantado con injerto procedente de DMC IIA

	HR	IC (95%)	p
GOT > 4 veces el límite superior del laboratorio	3,48	0,67-18,16	0,138
Edad del receptor > 60 años	10,08	1,99-51,07	0,005
Edad del donante > 50 años	3,25	0,6-17,64	0,172
MELD > 16	2,09	0,49-8,93	0,319
Complicación biliar	2,65	0,49-14,40	0,257
Hepatocarcinoma	2,09	0,51-8,58	0,302
VHC	1,49	0,37-5,97	0,572

4.5.2 Análisis de supervivencia del injerto en el grupo DMC IIA

Se identifica la edad del receptor superior a 60 años como única variable con impacto sobre la supervivencia del injerto en pacientes trasplantados con injerto procedente de DMC IIA (Tabla 44).

Tabla 44. Modelo de regresión de supervivencia del injerto en pacientes trasplantados con injerto procedente de DMC IIA

	HR	IC (95%)	p
GOT > 4 veces el límite superior del laboratorio	3,40	0,76-15,20	0,109
GPT > 4 veces el límite superior del laboratorio	1,06	0,22-5,03	0,935
Edad del receptor > 60 años	3,99	1,02-15,51	0,046
Edad del donante > 50 años	2,96	0,71-12,29	0,135
MELD > 16	2,37	0,63-8,90	0,199
Complicación biliar	1,73	0,39-7,60	0,470
Hepatocarcinoma	2,14	0,58-7,83	0,250

4.6 ANÁLISIS TRAS DIVIDIR EL GRUPO A (TH DMC IIA) EN DOS PERIODOS DE TIEMPO

Se ha dividido el grupo A (DMC IIA, 75 pacientes) en dos periodos de estudio, una primera época que comprende desde enero de 2006 hasta diciembre de 2011 y la segunda época desde enero de 2012 hasta diciembre de 2016. Se realiza un análisis comparativo de la supervivencia de paciente e injerto en ambos periodos.

Existen diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del paciente, con un aumento de la supervivencia a 1, 3 y 5 años en la segunda época (Tabla 45 y Fig. 23). De forma similar, se identifica un significativo aumento de la supervivencia del injerto en la segunda época (Tabla 46 y Fig. 24).

Tabla 45. Supervivencia del paciente (Grupo A) en función de la época

	Enero de 2006 - diciembre de 2011 n = 48	Enero de 2012 - diciembre de 2016 n = 27	p
1 año	77,1%	88,9%	0,046
3 años	62,5%	85%	
5 años	60,4%	85%	

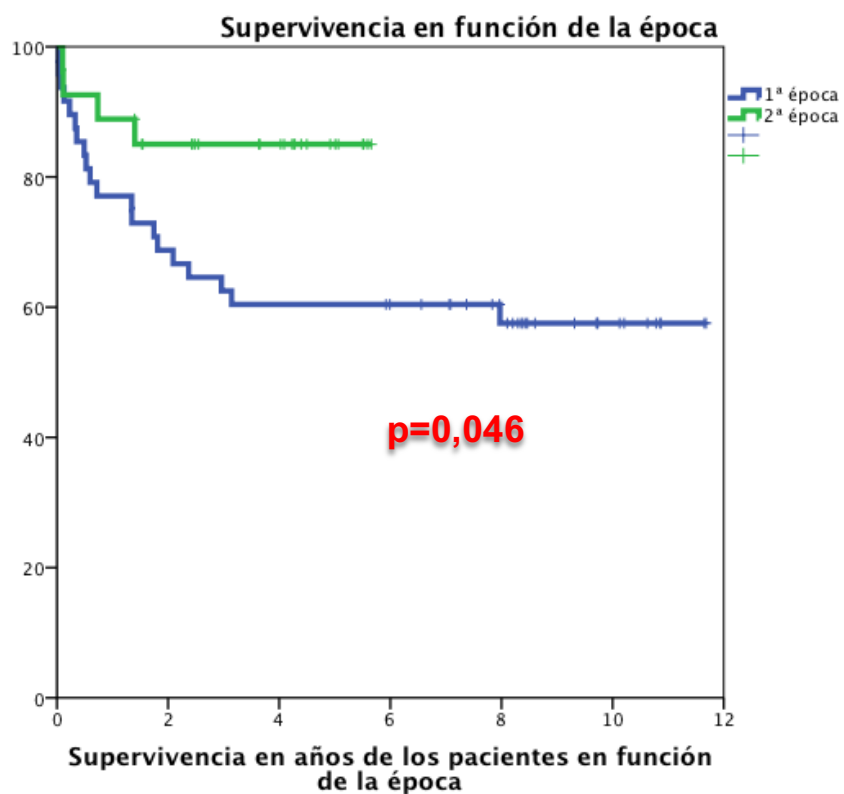


Fig. 23. Supervivencia del paciente en función de la época

Tabla 46. Supervivencia del injerto (Grupo A) en función de la época

	Enero de 2006 - diciembre de 2011 n = 48	Enero de 2012 - diciembre de 2016 n = 27	p
1 año	62,5%	85,2%	0,015
3 años	52,1%	81,3%	
5 años	50%	81,3%	

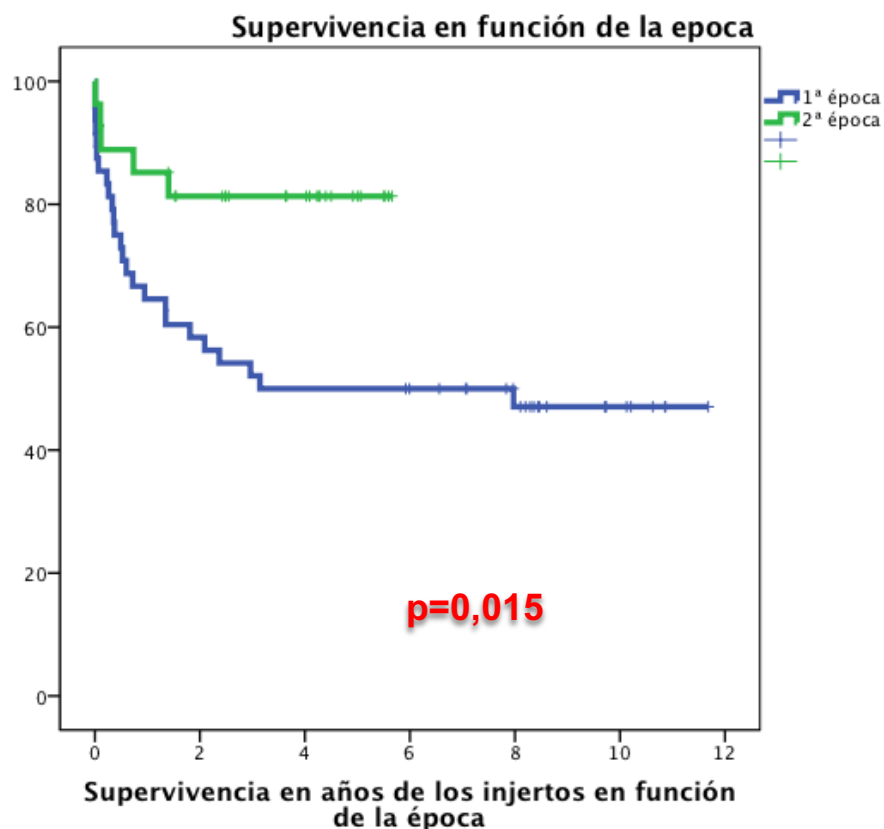


Fig. 24. Supervivencia del injerto en función de la época

En cuanto a las complicaciones postrasplante, se ha analizado también la distribución en ambas épocas. Existen diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de complicaciones biliares, más frecuentes en la primera época, a expensas fundamentalmente de la NABS. También existe una significativa disminución de la recidiva de VHC clínicamente relevante en la segunda época. El FPI y el retrasplante, en los que no se han identificado diferencias significativas, muestran una tendencia a la disminución en la segunda época (Tabla 47).

Tabla 47. Complicaciones postrasplante en función de la época

COMPLICACIONES POSTRASPLANTE	Enero de 2006 - diciembre de 2011 n = 48	Enero de 2012 - diciembre de 2016 n = 27	p
<u>Complicaciones biliares</u>	19 (39,6%)	4 (14,8%)	0,026
ABS	4 (8,3%)	1 (3,7%)	0,648
NABS	11 (22,9%)	1 (3,7%)	0,046
MBS	3 (6,2%)	1 (3,7%)	1
Fuga biliar	1 (2,1%)	1 (3,7%)	1
<u>FPI</u>	5 (10,4%)	1 (3,7)%	0,410
<u>Recidiva VHC</u>	22 (45,8%)	8 (29,6%)	0,011
<u>Retrasplante</u>	8 (16,7%)	1 (3,7)%	0,144
Colangiopatía isquémica	3 (6,2%)	0	
FPI	5 (10,4%)	1 (3,7%)	

DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

La desproporción actual entre el número de candidatos a TH y el número de injertos óptimos disponibles ha llevado a la búsqueda de otras fuentes alternativas de órganos. La mortalidad en LETH en España se cifra en 2017 en un 3,02%;¹¹ mientras que la mortalidad en LETH específica del H. “12 de Octubre” se sitúa aproximadamente en 16%.¹² En esta situación surgen los donantes marginales o con criterios expandidos, entre los que se encuentran los DMC IIA.

Al analizar las variables relacionadas con los donantes, se ha observado que la mediana de edad en el grupo A (DMC IIA) es inferior a la del grupo B (DME). El límite de edad para la DMC IIA de acuerdo con el protocolo de nuestro centro son los 55 años, lo que explica dicha diferencia. Este límite ha sido modificado a lo largo del desarrollo del programa, ya que inicialmente se situaba en 50 años;⁸⁸ sin que el aumento de edad haya supuesto un empeoramiento en los resultados. Al contrario que la DME, en la que no existe un límite estricto de edad para la donación,¹³³ la edad del donante superior a 50 años se estableció inicialmente como un factor de riesgo para la DMC III,^{134,135} sin embargo, este límite se ha abandonado de forma progresiva. Actualmente el uso de donantes mayores de 60 años en la DMC III no se asocia a peores resultados, siempre que se minimicen otros factores de riesgo como la estenosis o el tiempo de isquemia^{134,136} y se han demostrado resultados aceptables con el uso de PRN.¹³⁷ Está por definir el límite en la DMC IIA. Posiblemente el establecimiento del uso de máquinas de perfusión permita en el futuro la desaparición de los límites de edad en cuanto a donación.¹³⁸

Los donantes de edad superior a los 70 años se han excluido del grupo B, para evitar un posible sesgo relacionado con el uso de donantes añosos.^{34,35,133} El sexo de los

donantes en nuestra muestra es predominantemente masculino en ambos grupos, similar a otros estudios. Tampoco existen diferencias en lo que se refiere al IMC entre ambos grupos. En el caso de los DMC IIA, el IMC se describe en torno a 25 en estudios previos.^{86,89} Aunque el IMC > 25 kg/m² se ha identificado como factor de riesgo en DMC III,¹³⁶ Mihaylov *et al.*¹³⁹ han empleado donantes con IMC > 35 kg/m² sin identificar ningún impacto en los resultados.

Las causas de éxitus en los donantes del grupo A son fundamentalmente de origen cardiológico, mientras que los ACV y los traumatismos predominan en el grupo B; esta distribución se mantiene en los diversos estudios relacionados con la DMC IIA.^{69,85} Las diferencias respecto al tiempo de estancia en UCI del donante se deben a la idiosincrasia de la DMC IIA en la que la parada cardíaca no recuperable se produce de forma extrahospitalaria y solo permanecen en la UCI el tiempo necesario para certificar el fallecimiento e iniciar el proceso de donación. Esto mismo explica las diferencias en lo que se refiere a la incidencia de PCR y el uso de DVA, significativamente menos frecuente en el grupo B.

Al realizar la comparación de los parámetros analíticos estudiados en el donante (incluyendo en el estudio de DMC IIA la última analítica obtenida en PRN), se identifican valores de potasio y GOT significativamente más altos en el grupo A. Estas diferencias se pueden atribuir a la isquemia orgánica inherente a la donación por muerte circulatoria.⁸⁷ El nivel de transaminasas se interpreta como medida relativa de daño hepatocitario, por lo que la práctica habitual es descartar injertos con transaminasas elevadas. Sin embargo, el valor de esta medida para predecir fallo del injerto es cuestionable, ya que diferentes equipos han demostrado resultados aceptables con injertos con transaminasas elevadas siempre que se optimicen otros factores de riesgo.^{140–142}

No existen diferencias en cuanto a la presencia de esteatosis en el injerto. Dado que se han excluido los injertos hepáticos con macroesteatosis > 30% en DME en el estudio, con el objetivo de evitar factores de confusión, solo se contempla la macroesteatosis leve. Así, once injertos hepáticos de DMC IIA fueron rechazados durante el periodo de estudio por esteatosis hepática (macroesteatosis > 30%), que se ha asociado a una peor evolución post-TH y a mayor incidencia de FPI.¹⁴³ La lesión de preservación del injerto fue similar en ambos grupos.

El tiempo mediano de parada circulatoria del donante DMC IIA es de 5,9 min. Aunque el tiempo es ligeramente inferior al descrito en otras series DMC IIA, en la mayoría de los casos la fiabilidad de esta medida está muy limitada al ser aportada por la familia. El tiempo prolongado de isquemia caliente del donante, en el que se incluye el tiempo de PCR, se ha relacionado con la colangiopatía isquémica y el FPI en la DMC III. Sin embargo, el impacto real del tiempo de parada circulatoria sobre la evolución del TH está por definir. Aunque se relaciona con lesión isquémica del hígado, estudios realizados relativos a donantes (tanto DMC III como DME) con PCR recuperada demuestran resultados comparables a aquellos donantes sin PCR; siempre que se limiten otros factores de riesgo.^{144–146}

El tiempo mediano de preservación o de PRN es de 204,7 min. Estos datos son comparables con los descritos por Fondevila *et al.*⁸⁶ y Savier *et al.*⁸⁹ (197 y 250 minutos, respectivamente). Durante el periodo de PRN el injerto está sometido a unas condiciones similares a las fisiológicas, lo que permite una recuperación parcial del insulto isquémico. Durante el desarrollo del programa se ha aumentado el tiempo máximo de permanencia en PRN de 240 a 270 minutos⁸⁸ y posteriormente a 300 minutos, a pesar de lo cual los resultados han mejorado en una segunda época.

El flujo medio en bomba es de 3,79 L/min y solo en 3 casos se ha detectado un flujo inferior a los 2 L/min durante la PRN. Esta medida se obtiene como parámetro indirecto de vasoconstricción esplácnica, del volumen circulante y de la capacidad de oxigenación del tejido. No obstante, su valor real está por estudiar. Hoy en día, la medida de las transaminasas durante la PRN, combinada con la inspección visual de la perfusión de los órganos durante la extracción, es el único dato que permite estimar la isquemia hepática. El flujo en bomba aporta información añadida sobre la perfusión hepática y podría considerarse un marcador indirecto de isquemia, aunque debe ser interpretado de forma relativa al peso del donante. De acuerdo con nuestro protocolo y lo indicado por otros equipos,^{69,88,147} debe mantenerse por encima de 1,7 L/min. El flujo insuficiente en bomba ha sido causa de no utilización del 12,1% de los injertos. La isquemia hepática y las transaminasas elevadas han supuesto aproximadamente el 50% de los descartes. En estudios similares se han descrito como las causas más frecuentes de rechazo la perfusión inadecuada y la esteatosis del injerto⁶⁹ o la imposibilidad de establecer el bypass cardiopulmonar de forma adecuada.^{88,148} Excluyendo los factores relacionados con la PRN, las causas de descarte de la DMC son similares a las descritas para DME (esteatosis, alteración analítica del donante, perfusión inadecuada del injerto o antecedentes del donante).^{12,135,147,148} La negativa familiar no es una causa frecuente de no utilización del injerto en España, dada la importante aceptación de la donación en nuestro país. El grupo francés, sin embargo, describe un porcentaje de injertos no trasplantados por negativa familiar cercano al 40%.¹⁴⁸

De forma similar a lo referido por otros equipos,⁸⁹ puntualmente se han aceptado injertos que excedían los límites de transaminasas definidos en el protocolo, cuando la evolución de las mismas durante PRN era favorable. *Savier et al.*⁸⁹ sugieren que una aplicación estricta de los límites de transaminasas del donante para la DMC

permitiría evitar la mayoría de los casos de FPI. Este dato es compatible con los resultados de nuestro estudio, en el que 5 de los 6 casos de FPI se producen en el contexto de donantes con transaminasas fuera de rango. Sin embargo, de forma paralela a lo descrito por el equipo francés, una aplicación estricta de dichos límites reduciría el volumen de injertos trasplantados casi un 40%, penalizando gravemente la rentabilidad del proceso.

El procedimiento de DMC IIA resulta poco rentable, ya que requiere una gran disponibilidad de recursos, tanto personales como materiales para una obtención de órganos muy limitada. De 571 ofertas de donantes hepáticos en el periodo de funcionamiento del programa de DMC IIA, solo 75 de ellas han sido efectivas, resultado de 256 canulaciones (una rentabilidad inferior al 30% en relación a la movilización del equipo hospitalario). Esta baja rentabilidad es comparable a la descrita por el equipo del H. Clinic.⁸⁶ Este importante consumo de recursos resulta justificable, dado que con la utilización de la DMC IIA se ha logrado reducir el tiempo en LETH de los candidatos a TH y aumentar el número de TH realizados con unos resultados adecuados.

En cuanto a las variables del receptor, también existe un predominio claro de varones en ambos grupos, similar a otros estudios.⁸⁹ La mediana de edad de los receptores del grupo A (60 años) es significativamente superior a la del grupo B. Esto puede relacionarse con una priorización de pacientes en riesgo de salida de LETH a la hora de asignar los injertos DMC IIA. Otros estudios publicados describen una media de edad en DMC IIA entre 54 y 56 años.^{69,83,89} La edad del receptor descrita para DMC III se sitúa entre 54 y 59 años y no existen diferencias en cuanto a la edad de los receptores de DME descritas por diferentes grupos.^{133,135,149–152} Se ha producido en los últimos años un aumento progresivo de la edad de los receptores en todas las

modalidades de trasplante hepático, llegando incluso a superar los 70 años.¹⁵⁵ Sin embargo, este aumento de edad no parece implicar un cambio en el tipo de donante utilizado.¹⁵⁶ Un índice de riesgo desarrollado por el grupo de Birmingham¹⁵⁷ para la DMC tipo III relaciona la acumulación de factores de riesgo de donante y receptor con la pérdida de injertos DMC III. Entre los factores de riesgo del receptor se encuentran la edad superior a 60 años, el MELD superior a 25 y el retrasplante. Este grupo propone adecuar la selección del receptor al riesgo atribuido al donante, para minimizar la acumulación de factores negativos.

El IMC en ambos grupos en nuestro estudio se sitúa en 28, mientras que estudios previos lo describen en torno a 26 en ambos grupos.⁸⁶ No existen diferencias relevantes en cuanto a la historia médica previa en ambos grupos.

Las indicaciones de TH más frecuentes son la cirrosis enólica, la infección por VHC y el hepatocarcinoma, con una distribución similar a otras series.^{68, 87} El diagnóstico de hepatocarcinoma en el grupo A (54,7%) fue significativamente más elevado que en el grupo B (38,9%). Esta distribución se puede atribuir a la selección de receptores realizada en los primeros tiempos del programa de TH con DMC IIA, ya que se destinaban estos injertos subóptimos a pacientes con una función hepática con suficiente reserva funcional para ser capaces de soportar las complicaciones asociadas o, incluso, un retrasplante. Se han descrito criterios de selección similares (HCC como indicación de TH, función hepática conservada) en otros programas de DMC IIA.⁸⁹ También en la DMC III se describen inicialmente criterios más restrictivos de selección de receptores, priorizando pacientes con MELD bajo, riesgo de salida de LETH o hepatocarcinoma^{92,96,102,134,154,156–159} Hoy en día, la selección de receptores refleja la necesidad de minimizar la suma de factores de riesgo de donante y receptor, sin realizar una superselección de estos últimos. La mayoría de los equipos evitan el

uso de DMC III solo en pacientes con trombosis portal extensa o múltiples intervenciones previas.^{99,137,149,152,160} En este contexto destaca la importancia del uso de PRN o máquinas de perfusión para optimizar injertos de mayor riesgo con la intención de reducir aquellos factores de riesgo que son modificables.^{137,157}

El retrasplante se asocia a una menor supervivencia de paciente e injerto frente al trasplante primario con cualquier tipo de donante, especialmente en pacientes con MELD elevado, comorbilidad importante o edad avanzada.¹⁶³ Una de las causas fundamentales de retrasplante en DMC es el desarrollo de colangiopatía isquémica. En EE.UU., donde se prioriza en LETH de forma estricta aplicando la puntuación MELD, se ha identificado un aumento de mortalidad en lista de espera de retrasplante en aquellos pacientes incluidos por CI, dada la escasa repercusión funcional (y sobre el MELD) a pesar de la elevada morbilidad que asocia.^{164,165} Los resultados del retrasplante tras un primario con DMC son comparables a los del retrasplante tras DME.¹⁶⁶

Dada la mayor pérdida de injertos y, por lo tanto, mayor tasa de retrasplante asociada al uso de DMC, algunos de los equipos han realizado una selección de receptores con diagnóstico de HCC, mejor situación funcional y MELD más bajo.^{89,152,153} De esta forma, se prioriza a pacientes que se benefician de un trasplante más precoz (con la intención de minimizar la progresión del carcinoma durante su permanencia en lista de espera), asumiendo simultáneamente las potenciales complicaciones. El riesgo de salida de LETH por progresión tumoral, empeoramiento de su estado general o fallecimiento se ha situado en torno al 25% en pacientes con HCC, y se incrementa progresivamente hasta aproximarse al 30% a los 2 años de espera.¹⁶⁷ Se ha discutido la idoneidad de asignar injertos DMC IIA a pacientes con diagnóstico de HCC, considerado en sí mismo un factor de riesgo de menor supervivencia tras el TH, ante

la posibilidad de comprometer el resultado oncológico con un injerto más vulnerable, sin embargo, el estudio de Khorsandi *et al.*¹⁵² no demuestra diferencias en cuanto a la supervivencia en HCC entre DMC III y DME. Otros estudios refrendan este resultado.¹⁵³ Nosotros tampoco hemos identificado diferencias en cuanto a la recidiva de HCC entre los grupos A y B, siendo ambas próximas al 7%. Estos datos contrastan con el aumento de recidiva de HCC identificado con injertos procedentes de donante vivo e injertos reducidos,^{168,169} atribuido al aumento de factores de crecimiento asociados a la regeneración hepática y a una mayor agresión por isquemia-reperusión.^{170,171}

El tiempo medio en LETH de los pacientes del grupo A en nuestro estudio es significativamente inferior que el del grupo B (160 días frente a 240). Esta diferencia se mantiene al evaluar el tiempo en LETH de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma (159 días frente a 237). Esto supone una reducción del tiempo de espera de aproximadamente 2,5 meses. En la situación actual de escasez de órganos, y teniendo en cuenta el riesgo de progresión tumoral específico de los pacientes con HCC, el uso de DMC IIA cobra una especial importancia a la hora de facilitar el acceso al trasplante de estos pacientes. Esta diferencia en cuanto al tiempo en LETH no se ha demostrado en otros estudios sobre DMC III.¹⁵² El uso de donantes con criterios extendidos como mecanismo para disminuir la LETH ha demostrado su eficacia en otros estudios previamente.^{172,173}

No existen diferencias significativas en cuanto a la distribución de infección por VHC entre los grupos, con un porcentaje superior al 50% en ambos. El TH por infección por VHC se ha asociado tradicionalmente a peores resultados, dada la elevada prevalencia de recidiva de la infección VHC en el injerto y la rápida progresión a cirrosis en pacientes trasplantados.^{174,175} Estos resultados se ven agravados por el

uso de donantes marginales, asociados a una evolución desfavorable del TH por VHC.^{172, 173} Se ha cuestionado el uso de injertos DMC en estos receptores, ante la posibilidad de favorecer la progresión de la infección con un injerto especialmente vulnerable. Varios estudios han descrito la influencia de la DMC III sobre estos pacientes, identificando la reinfección precoz del injerto y la rápida progresión de la fibrosis hepática como consecuencias de la DMC.^{176,177} No obstante, el desarrollo de los antivirales de acción directa (AAD) ha modificado de forma drástica la evolución postrasplante de los pacientes con VHC.¹⁷⁸ También en el tratamiento con AAD pretrasplante que elimina la posibilidad de una recidiva tras el procedimiento.⁴² Se ha descrito no solo una mejor evolución tras el TH sino también una reducción del número de pacientes incluidos en LETH por VHC.^{174,175,179} Teniendo en cuenta la elevada tasa de control de la infección por los AAD, es posible que estos fármacos permitan compensar el efecto de la DMC sobre la evolución en VHC. No existen datos claros sobre el efecto de esta terapia sobre el desarrollo de HCC o sobre la recidiva del HCC ya tratado.¹⁷⁸ En nuestro estudio no se han identificado diferencias en cuanto a la recidiva de infección VHC clínicamente relevante utilizando DMC IIA frente a la DME. Es importante tener en cuenta que la aplicación de AAD se ha desarrollado fundamentalmente posteriormente a la realización de este estudio, por lo que la mayoría de los pacientes incluidos en el mismo no se han beneficiado del tratamiento con AAD y el efecto de los mismos sobre la evolución del TH con DMC IIA no es valorable. A pesar de ello, hemos identificado una significativa disminución de la recidiva por VHC en la segunda época de desarrollo de la DMC IIA, en posible relación con la optimización de la donación y la adecuación donante-receptor.

Hoy en día, nuestro equipo no realiza una selección específica de receptores para la DMC IIA. Se ofrecen estos injertos a todos aquellos pacientes que no presenten contraindicaciones absolutas, intentando en todos los casos optimizar la selección de

donante y receptor, como se ha descrito previamente¹⁵⁷, con el objetivo de minimizar la acumulación de factores de riesgo. Con esta finalidad, pacientes con hepatectomías previsiblemente prolongadas (cirugías abdominales previas o candidatos a retrasplante) que aumenten el TIF u otros factores de riesgo como MELD > 20, se beneficiarían de evitar injertos de alto riesgo.

No existen diferencias significativas en cuanto a los índices MELD y MELD-Na, en torno a 14 y 16, respectivamente, en ambos grupos, de forma similar a otros estudios.⁸⁹ Otros grupos de DMC IIA refieren receptores con MELD algo más elevado (19-22), sin un claro empeoramiento en los resultados.⁸⁶ Una puntuación MELD elevada se ha relacionado con una peor evolución postrasplante tanto en DMC III^{75,94,162,180} como en DME, especialmente en pacientes con MELD > 35-40.¹⁸¹⁻¹⁸⁵ Sin embargo, existe cierta controversia sobre la capacidad del MELD aislado para predecir la supervivencia postrasplante.¹⁸⁶

La clasificación de Child-Pugh presenta una distribución similar de los receptores con peor situación funcional (grado C) en ambos grupos (aproximadamente 40%). No obstante, el porcentaje de pacientes con Child-Pugh grado B en el grupo A es significativamente más elevado (45% frente a 30%). A pesar de la tendencia inicial descrita previamente a la asignación de injertos DMC IIA a pacientes con diagnóstico de HCC y mejor situación funcional, dado que actualmente se ofrecen estos injertos a todos los receptores que no presenten contraindicaciones, es esperable encontrar un deterioro de la función hepática equiparable en ambos grupos. Por otro lado, un estadio C-P y puntuación MELD más elevada se asocian con mayor riesgo de politransfusión y peor supervivencia postrasplante.^{91,132,159,187} El estudio de Otero *et al.*⁸³ describe un 80% de casos Child C con una importante incidencia de FPI y complicaciones biliares. Fondevilla *et al.*⁸⁶ describen una disminución de la incidencia

de complicaciones biliares y aumento de la supervivencia al disminuir el MELD y el porcentaje de pacientes Child C en dos periodos diferentes.¹⁸⁸

Aunque la estancia en UCI es similar en ambos grupos, existe un marcado aumento de la estancia hospitalaria en el grupo A, compatible con lo referido por otros equipos.^{83,189}

Existe una relación conocida entre la necesidad de transfusión masiva (>6 concentrados de hematíes) durante el trasplante y una posterior evolución desfavorable con aumento de la estancia hospitalaria y disminución de la supervivencia.^{125,190} El desarrollo de las técnicas quirúrgicas y anestésicas ha permitido disminuir el volumen de transfusión de hemoderivados durante el TH y el postoperatorio inmediato.^{191,188} A pesar de todo, se ha identificado un aumento de las necesidades de hemoderivados asociado al trasplante con DMC.¹⁵¹ Esta relación se refleja en nuestros resultados, con una diferencia significativa en cuanto a los requerimientos transfusionales del grupo A respecto a los del grupo B, siendo estos últimos inferiores para todos los tipos de hemoderivados. No obstante, el índice McCluskey como factor predictor de requerimientos transfusionales no presenta diferencias significativas. Durante el trasplante con DMC se produce en el donante una situación de hiperfibrinólisis que, combinada con una mayor tendencia al FPI y al retraso en la función del injerto en el receptor, favorece el sangrado postoperatorio inmediato.¹⁹² La hiperfibrinólisis propia del injerto DMC se ha relacionado con tiempos de parada y de isquemia caliente prolongados.⁵⁹

El FPI es una de las complicaciones más graves del postrasplante inmediato y, aunque poco frecuente, conlleva una elevada mortalidad y obligado retrasplante para mantener al paciente con vida.^{193,194} No existe un consenso claro sobre su definición, habiéndolo definido en este estudio como la presentación de niveles séricos de GOT

≥ 3000 asociados con $\text{INR} \geq 2,5$; acidosis y/o niveles séricos de lactato ≥ 4 mMol/L en los primeros 10 días tras el trasplante hepático.¹²⁷

Aunque su etiología exacta se desconoce, se han identificado una serie de factores de riesgo relacionados con su desarrollo entre los que destaca el uso de donantes marginales, especialmente DMC,^{62,76,77,98,102,112,186} donantes añosos o injertos esteatósicos.^{133,193–198} Los receptores de alto riesgo, como pacientes con fallo hepático agudo, inestabilidad hemodinámica o ventilación mecánica^{195,199} y factores del procedimiento, como tiempos de isquemia prolongados, también se han relacionado con el FPI.^{61,62,137,187,191} El impacto de la macroesteatosis $> 30\%$ del injerto en el FPI no resulta valorable en este estudio, ya que se han excluido los casos con esta característica.

La selección de donantes DMC IIA se realiza tradicionalmente en base a su historia previa, parámetros en bomba, evolución analítica, hallazgos histopatológicos, tiempos de isquemia y aspecto macroscópico de los órganos durante la extracción.¹²¹ La presencia de signos macroscópicos de isquemia en vesícula, vía biliar o intestino durante la extracción es un factor, aunque subjetivo, indicativo de isquemia hepática.⁸⁶ El nivel de transaminasas se ha empleado como una medida de lesión hepatocitaria;^{121,200} observándose en nuestro estudio una tendencia a transaminasas más elevadas durante la PRN en los casos de FPI. Como se ha descrito previamente, una aplicación estricta de los criterios de límite de transaminasas permitiría evitar la mayoría de los casos de FPI, penalizando gravemente la rentabilidad del proceso.⁸⁹ El flujo insuficiente en bomba también se ha identificado como medida indirecta de isquemia y vasoconstricción esplácnica.^{86,87,200,201,202} En ninguno de los casos de FPI se registró un flujo medio inferior a 3 L/min.

La prevalencia de FPI en TH es del 1-8%,^{193–195,199} y asciende hasta un 25% en casos de DMC III, aunque diversas series describen una disminución de esta prevalencia con el tiempo.^{74,76,77,98,105,151,160,188,192} En cuanto al FPI en nuestra serie, la incidencia es significativamente más elevada en el grupo de DMC IIA (8%, 6 pacientes) que en el grupo control (1,5%, 4 pacientes). En las series publicadas de DMC IIA esta incidencia oscila entre el 9 y el 25%.^{69,83,89} Al evaluar la prevalencia de FPI en el grupo A en función de la época, 5 de los 6 casos se agrupan en la primera. Aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa, se ha identificado una reducción desde el 10,4% hasta el 3,7% de FPI de forma paralela al aumento de la experiencia del equipo, probablemente relacionada con la optimización del proceso de donación, que conlleva una reducción en los tiempos de isquemia y una mejor selección de donantes.

El trasplante es el único tratamiento posible una vez establecido el FPI.¹⁹⁶ Todos los casos de FPI en el grupo A recibieron un trasplante, así como 2 de los pacientes del grupo B. De los 6 pacientes trasplantados en el grupo A, 2 fallecieron durante el postoperatorio y 4 continúan vivos al final del seguimiento, así como los dos pacientes trasplantados en el grupo B. Los resultados del trasplante por FPI son similares a los descritos por otras causas y autores.^{163–166}

La correlación de los injertos marginales con el desarrollo de FPI se ha atribuido a su especial vulnerabilidad a la lesión por isquemia-reperfusión.^{86,191,192,198} Esta relación es fundamental en el caso de la DMC, tanto III como IIA, ya que son injertos que soportan un insulto isquémico especialmente prolongado. En el caso de la DMC III, un tiempo superior a 25 minutos desde el cese de circulación hasta el inicio de la preservación fría se ha correlacionado con un aumento significativo del FPI.^{72,78,79,101,102,103,158} El almacenamiento en frío del injerto se ha relacionado también con un aumento de pérdida del injertos.²⁰¹ El uso de PRN para el mantenimiento del donante

DMC,⁸⁷ y el uso de máquinas de perfusión, sistemas que comparten el objetivo de minimizar el impacto de la isquemia, son el probable futuro de este tipo de donación. El uso de máquinas de perfusión hipotérmicas y normotérmicas ha demostrado, en estudios preliminares, una mejor conservación del injerto con disminución de la disfunción inicial y de las tasas de CI.^{14,61,110,114,199,201,202}

Los resultados en cuanto a complicaciones biliares de nuestro estudio muestran una frecuencia significativamente mayor de las mismas en el grupo A, con un 30,6% (23 pacientes) frente al 10,6% (28 pacientes) del grupo B. Esta diferencia se debe fundamentalmente a la elevada incidencia de estenosis biliares no anastomóticas (NABS) en el grupo A, que se sitúa en un 16%. Estos resultados son consistentes con los publicados en otras series similares, en las que la tasa global de complicaciones biliares oscila entre el 12 y el 41%, con un porcentaje de estenosis biliares no anastomóticas del 8-25%.^{81,83,84,87} Las menores tasas de CI se han descrito en series con uso de PRN en el mantenimiento del donante.^{59,89,137} La PRN contribuye a aumentar la rentabilidad de la DMC y a mejorar sus resultados mediante una disminución de la tasa de CI y de FPI.^{86,91,105,204–206} Como alternativa al uso de PRN, existen grupos que obtienen resultados comparables con la técnica de extracción súper-rápida, mediante una cuidadosa selección de donantes y optimización de tiempos de isquemia.^{134,208}

A pesar de ser la CI una complicación frecuente y con importante morbilidad e impacto en la calidad de vida de los pacientes, a día de hoy se ha logrado el control de esta patología mediante procedimientos no quirúrgicos como la CTPH y la CPRE (realizadas en el 14,6% y el 4 % de los pacientes del grupo A, respectivamente). El tratamiento de la CI en nuestro centro se inicia preferentemente mediante CTPH, con el objetivo de realizar dilatación con balón o garantizar el drenaje biliar.^{75,209} En

algunos casos se ha empleado el acceso endoscópico mediante CPRE.^{154,210,211} El porcentaje de pacientes que precisaron CTPH o colocación de prótesis biliar tras el TH es significativamente más elevado en el grupo A que en el grupo B. En caso de fracaso de estos tratamientos, se debe realizar una derivación biliar mediante una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. Esta intervención ha sido realizada en 5 pacientes del grupo A y 8 pacientes del grupo B. El trasplante, que se plantea solo en aquellos casos en los que fracasan los tratamientos descritos o en casos con afectación extensa bilateral o necrosis difusa de los conductos biliares, fue necesario en 3 pacientes del grupo A y únicamente en 1 paciente del grupo B.^{73,212} Publicaciones previas han demostrado un aumento del número de reingresos de pacientes trasplantados con DMC, especialmente en el primer año post-TH con importante demanda de procedimientos invasivos para el manejo de la CI,¹⁵⁸ una evolución crónica con necesidad de tratamiento prolongado y un importante impacto en la calidad de vida de estos pacientes.^{56,58,72,76,79,152,212-214} Estudios previos sobre DMC IIA describen la necesidad de trasplante por CI entre el 8,8 y el 18,5%.^{85,86} Los estudios sobre DMC III sitúan estas cifras entre el 6,1% y el 18%.^{72,74,76,215}

Como es esperable, la frecuencia global de trasplante en el grupo A es significativamente superior a la del grupo B (12% frente a 4,5%). Este aumento de frecuencia se ha identificado tanto en DMC III como en DMC IIA, como consecuencia del aumento de FPI y complicaciones biliares;^{71,72,76,89} hallazgos compatibles con la distribución de causas de trasplante en nuestra serie.

La prevalencia global de complicaciones biliares ha disminuido significativamente en la segunda época del estudio (14,8% frente a 39,6% en la primera), fundamentalmente a expensas de la reducción de NABS y de MBS. En la primera época, 3 pacientes

precisaron retrasplante por colangiopatía isquémica tras el fracaso del tratamiento no quirúrgico. Ningún paciente en el segundo periodo ha precisado retraplante.

La CI, íntimamente relacionada con la DMC, es la complicación más frecuente de esta modalidad de trasplante, presentándose con una frecuencia hasta 3 veces mayor que en la DME (16% en DMC III frente a 3%).^{59,203}

El diagnóstico de complicaciones biliares en nuestro equipo se realiza a través de un seguimiento clínico y analítico exhaustivo durante el primer año post-TH. Ante la presencia de clínica compatible (ictericia o colangitis) o alteraciones analíticas relevantes, se realiza un estudio ecográfico y doppler y mediante colangioRMN (que presenta una elevada sensibilidad en el diagnóstico de lesiones biliares).^{77,217} En caso de ser necesario, se realiza colangiografía mediante CTPH.^{73,77} El diagnóstico se realiza en la mayoría de los casos durante el primer año (18,6% en el grupo A),^{73,218} aunque un pequeño porcentaje de pacientes se diagnostican de forma tardía (2,6% del total en ambos grupos). El impacto de los factores relacionados con el procedimiento de donación e implante del injerto se manifiesta fundamentalmente en el primer año post-TH, mientras que el desarrollo posterior de colangiopatía isquémica se ha relacionado con mecanismos inmunológicos.^{97,219}

La etiología de la CI se ha relacionado fundamentalmente con la sensibilidad del epitelio biliar a los efectos de la isquemia y reperfusión (responsable del mayor daño isquémico)^{59,203,219} asociado también al depósito de sales biliares durante la extracción del órgano y a otros procesos inmunomediados.⁹⁷ Con el objetivo de minimizar el efecto del depósito de sales biliares citotóxicas en el endotelio biliar, se realiza un lavado exhaustivo de la vía biliar durante la extracción del órgano.^{59,154}

Se han propuesto diversos factores relacionados con el desarrollo de CI. Gran parte de estos datos se obtienen de la experiencia en DMC III, extrapolados en cierta manera a la DMC IIA. El tiempo de isquemia fría prolongado (> 8-10 horas) se ha definido como uno de los principales factores;^{58,79,201} también el tiempo de isquemia caliente del donante superior a 20-30 minutos se relaciona con esta complicación.^{58,73,157,195}

En nuestro estudio solo existen diferencias significativas en cuanto al TIC del receptor, inferior en el grupo A (media de 62 minutos). Esta diferencia posiblemente sea atribuible al especial interés por minimizar los factores de riesgo en DMC, aunque es superior a otras series como la de Savier *et al.* (49 min)⁸⁹ o Fondevilla *et al.* (30 min).⁸⁶ La duración media del TIF es en ambos grupos inferior a 8 horas. Específicamente en el grupo A, este TIF es similar al descrito por Fondevilla *et al.*⁸⁶ y superior al descrito por Savier *et al.* (348 min).⁸⁹ En nuestro estudio, el tiempo de isquemia caliente del donante DMC IIA es de 130 minutos.

Otro factor a tener en cuenta es la edad del donante, relacionada con el desarrollo de CI en algunas series de DMC III, por lo que se ha rechazado el uso de donantes mayores de 60 años por parte de algunos equipos.^{72,75} Este factor de riesgo se limita en el caso de la DMC IIA, ya que la edad media del donante rara vez supera los 50 años. Algunos grupos, entre los que se incluye el nuestro, limitan la aceptación de donantes a aquellos menores de 55 años en DMC IIA.^{86,87} Una revisión recientemente publicada por Schlegel *et al.*¹³⁶ no identifica diferencias entre el uso de donantes mayores y menores de 60 años en DMC III. Varios equipos proponen el uso de trombolíticos durante la extracción del órgano para minimizar el efecto de la trombosis vascular peribiliar, identificando una disminución de la frecuencia de CI sin asociar un aumento en el riesgo de sangrado del paciente.^{99,108,221,222}

Es probable que la CI sea consecuencia de la acumulación de varios de los factores de riesgo propuestos, por lo que la minimización de factores modificables, como el tiempo de isquemia podría permitir el uso con seguridad de injertos DMC IIA y III previamente descartados.^{58,134,157}

Como método para minimizar la lesión isquémica de la vía biliar se ha propuesto el uso de máquinas de preservación. La preservación en frío se ha relacionado con daño del epitelio biliar hasta en un 88% de los injertos.²²³ Se ha demostrado una repercusión histológica sobre las lesiones isquémicas de la vía biliar que parece disminuir la incidencia de CI, aunque los resultados no han sido establecidos en estudios aleatorizados.^{203,224,225} La única experiencia en humanos es con máquinas de perfusión hipotérmica que, en estudios con un volumen limitado de pacientes, disminuyen la incidencia de CI en DMC III y la pérdida del injerto.^{61,112,109,112,203,208} Las máquinas de perfusión normotérmicas permiten mantener el injerto hepático en condiciones prácticamente fisiológicas y evaluar la función hepática, sin embargo, presentan una complejidad técnica elevada y exponen al injerto a un tiempo extra de isquemia caliente en caso de un fallo del sistema.^{14,58,113,114,201,202,224-226} En nuestro grupo, por el momento, no se han podido emplear estos sistemas, estando pendientes de comenzar posibles ensayos clínicos.

En lo que se refiere a otras complicaciones del trasplante, en nuestra serie no se han identificado diferencias en cuanto a la incidencia de trombosis de la arteria hepática, de forma similar a otros estudios.⁸⁵ Tampoco se han identificado diferencias respecto a otras complicaciones, con la salvedad del rechazo agudo, significativamente inferior en el grupo A (24%) frente al B (35,5%). Esta diferencia podría deberse a la inducción con anticuerpos realizada en los TH con DMC IIA en los casos iniciales, para prevenir el fracaso renal en pacientes politransfundidos.²¹⁹

No se han identificado diferencias en cuanto a la supervivencia del paciente en ambos grupos. Estos datos son comparables a los resultados descritos sobre series similares, aunque existen escasos datos sobre seguimiento a largo plazo.^{86,85,88,89,189} Nuestro estudio es el primero que ofrece resultados a 5 años comparables a la DME.

Se ha identificado la edad del receptor superior a 60 años como un factor con impacto negativo sobre la supervivencia del paciente en el análisis multivariante. Otros factores, incluida la DMC IIA, no han demostrado impacto sobre la supervivencia. Al realizar un análisis multivariante específicamente relativo a los pacientes del grupo DMC IIA, se identifica de nuevo la edad del receptor > 60 años como factor de impacto negativo, con un HR de 10,08 (IC 95% 1,99-51,07) (p=0,005).

La edad avanzada en el receptor es un conocido factor de riesgo para la supervivencia postrasplante.^{17,74,73,157,226} Los receptores de mayor edad presentan mayor comorbilidad y menor reserva funcional y, por lo tanto, menor capacidad de respuesta ante las posibles complicaciones del trasplante.¹⁵⁵ La selección de estos receptores debe ser especialmente cuidadosa, ya que la combinación de injertos de riesgo con receptores más susceptibles produce resultados desfavorables. Los receptores en el grupo A presentan una edad media significativamente superior a la de los receptores en el grupo B, pese a lo cual, no se identifican diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre ambos grupos.

La supervivencia del injerto, aunque significativamente reducida en el grupo A respecto al B, supera el 60% a 5 años en los casos de DMC IIA. Es importante destacar que el injerto procedente de DMC IIA no se ha identificado como factor con influencia negativa sobre la supervivencia del paciente o del injerto. Datos previos sobre la supervivencia del injerto tras el primer año con DMC IIA la sitúan en 55 -

70%.^{86, 85,88, 89,189} La supervivencia del injerto en series de DMC controlada a 5 años, oscila entre 50 y 80%.^{74,76}

En el análisis multivariante se han identificado como factores con impacto negativo sobre la supervivencia del injerto la edad del receptor > 60 años y la transfusión de > 6 unidades de hematíes.

En cuanto al análisis multivariante específico en relación a DMC IIA, únicamente se identifica la edad del receptor > 60 años como factor de riesgo. Destaca la ausencia de impacto significativo de la edad del donante > 50 años, factor conocido relacionado con la pérdida del injerto en otras series.^{74,159}

Se han identificado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del paciente e injerto en relación con la época de realización del trasplante. Ambas son significativamente superiores en la segunda época, con diferencias de entre el 20 y 30% a 1, 3 y 5 años, siempre teniendo en cuenta que el seguimiento en la segunda época es más breve; a pesar de que la caída en supervivencia con DMC IIA es más evidente en los primeros años postrasplante. Este dato es especialmente destacable si se tiene en cuenta que hoy en día no se realiza una supraselección de receptores con características favorables, sino que se ofrece la DMC IIA a todos los candidatos sin contraindicación. La mejoría de supervivencia de paciente e injerto puede atribuirse a una optimización del proceso de mantenimiento y extracción del injerto, a una mejor adecuación donante-receptor y a un mejor manejo perioperatorio. Estos hallazgos se han presentado también en otras series que evalúan la evolución de los resultados con el tiempo.^{86,154}

Los resultados de este estudio deben valorarse en el contexto de un estudio retrospectivo con un número limitado de casos. Sin embargo, nuestros datos reflejan la serie de TH procedente de DMC IIA de mayor volumen publicada hasta el momento, con un seguimiento a largo plazo de los pacientes.

CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

Del análisis de los resultados de la serie de TH realizados con injerto procedente de DMC IIA frente a aquellos realizados con injerto procedente de DME, se concluye lo siguiente:

1. La supervivencia de los pacientes con TH realizado con injerto de DMC IIA es inferior, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, respecto a la de los pacientes con TH realizado con injerto de DME.
2. La supervivencia del injerto hepático procedente de DMC IIA es significativamente inferior a la supervivencia del injerto hepático procedente de DME. Sin embargo, no se demuestra un impacto negativo de la DMC IIA sobre la supervivencia del injerto en el análisis multivariante.
3. La utilización de injertos hepáticos procedentes de DMC IIA conlleva una disminución significativa del tiempo en lista de espera de TH de los pacientes.
4. La tasa de complicaciones biliares y, específicamente, de colangiopatía isquémica es significativamente mayor tras la utilización de injertos hepáticos procedentes de DMC IIA.
5. La edad del receptor superior a los 60 años es un factor con impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes en el contexto del TH con DMC IIA.
6. La supervivencia de paciente e injerto tras el TH procedente de DMC IIA en la segunda época del programa es significativamente superior a la registrada previamente, reflejando una mejor selección de donante y receptor y mejor manejo perioperatorio.

RESUMEN

7 RESUMEN

RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE INJERTOS HEPÁTICOS PROCEDENTES DE DONANTES CON MUERTE CIRCULATORIA (MAASTRICHT TIPO II)

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático es el mejor tratamiento para la enfermedad hepática avanzada. Su desarrollo ha condicionado un aumento progresivo de las indicaciones para el trasplante y, por tanto, del número de inclusiones en lista de espera que, sin embargo, no se acompaña de un aumento del número de donantes. Esta desproporción entre el número pacientes en espera y el número de donantes ha impulsado la búsqueda de alternativas al donante tradicional, como los donantes no convencionales o de criterios expandidos. Entre estos destacan los donantes después de muerte cardiocirculatoria, una fuente importante de injertos que, sin embargo, está limitada por una mayor tasa de fallo primario del injerto y complicaciones biliares, especialmente la colangiopatía isquémica. La selección idónea de donantes y receptores, y la optimización de los procedimientos de extracción y preservación de estos injertos son fundamentales para obtener resultados comparables a aquellos con donantes convencionales.

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

- Análisis comparativo de la supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto, y de la morbilidad y mortalidad en receptores de injertos hepáticos procedentes de DMC IIA frente a receptores de injertos hepáticos de DME.
- Análisis del impacto del uso de injertos procedentes de DMC IIA sobre el tiempo en lista de espera de trasplante hepático.

- Análisis de los factores de riesgo sobre la supervivencia del paciente y del injerto en receptores de injertos hepáticos procedentes de DMC IIA.
- Análisis comparativo de supervivencia del paciente y del injerto dividiendo el estudio en dos periodos de tiempo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio longitudinal retrospectivo de casos y controles comparando aquellos pacientes trasplantados con injerto hepático procedente de donación en muerte circulatoria tipo IIA (Grupo A n=75) con aquellos pacientes trasplantados con injerto procedente de donante en muerte encefálica (Grupo B n=265), durante el periodo de tiempo comprendido entre enero 2006 y diciembre 2016. Se ha realizado el análisis de las variables propias del donante, receptor y procedimiento, así como de los resultados del trasplante en cuanto a complicaciones y supervivencia de paciente e injerto. Se ha realizado un análisis comparativo de los resultados del trasplante hepático tras dividir el periodo de estudio en dos épocas. Se ha construido un modelo multivariante de regresión binaria y de Cox para evaluar los factores de riesgo sobre la supervivencia de paciente e injerto.

RESULTADOS

La mediana de edad del donante es de 44 años (rango 18-55) en el grupo A, y de 50 años (rango 18-69) en el grupo B, con diferencias significativas ($p=0,001$) (Tabla A). La mediana de edad del receptor en el grupo A es de 60 años (rango 36-70), significativamente mayor que la del grupo B, de 55 años (rango 18-70) ($p=0,002$). La frecuencia de HCC en el grupo A es significativamente más elevada que en el grupo B ($p=0,018$). El tiempo en lista de espera de los receptores del grupo A, tanto general como aquellos con diagnóstico de HCC, es significativamente menor. No se

identificaron diferencias en cuanto a la prevalencia de infección VHC o el MELD (Tabla B).

Tabla A. Características del donante

CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Edad (años) *	44 (18-55)	50 (18-69)	0,001
Sexo varón	88%	64,1%	0,003
IMC (Kg/m²) *	27,04 (18,7-48,9)	26,89 (17,3-54,2)	0,918
No esteatosis	50,7%	59,2%	0,627

* Variables con distribución no normal: mediana (rango absoluto)

Tabla B. Características del receptor

CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
Edad (años) *	60 (36-70)	55 (18-70)	0,002
Sexo varón	76%	75,5%	0,925
IMC (Kg/m²)	28,2 ± 4	28 ± 4,9	0,797
MELD	14,4 ± 4,9	14,5 ± 6,3	0,886
HCC	54,70%	38,90%	0,018
VHC	60%	50,20%	0,105
LETH (días)	160 ± 91	240 ± 165	0,037
LETH en HCC (días)	159 ± 90	237 ± 162	0,040

* Variables con distribución no normal: mediana (rango absoluto)

El volumen de unidades de hemoderivados transfundidos en el grupo A es significativamente mayor. El TIC es significativamente inferior en los trasplantes del grupo A. No existen diferencias en cuanto al TIF, la reconstrucción de vía biliar o la evolución analítica post-TH. Se ha identificado mayor frecuencia tanto de FPI como de disfunción inicial del injerto en el grupo A, con diferencias estadísticamente

significativas. Existe una mayor frecuencia de lesiones compatibles con CI en el grupo A. La frecuencia de retrasplante es significativamente más elevada en el grupo A, fundamentalmente como consecuencia del FPI y las estenosis biliares no anastomóticas (Tabla C).

Tabla C. Características del procedimiento

CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO	Grupo A (DMC IIA) n = 75	Grupo B (DME) n = 265	p
TIF (min)	386 ± 86	406 ± 163	0,433
TIC (min)	62 ± 14	70 ± 36	0,010
Transfusión de hematíes (unidades)	12,3 ± 12,9	8,6 ± 9,7	0,008
Fallo primario del injerto	6 (8%)	4 (1,5%)	0,031
Disfunción inicial del injerto	7 (9,3%)	15 (5,6%)	0,013
NABS	12 (16%)	8 (3%)	0,018
Colangiopatía isquémica	16 (21,3%)	16 (6,03%)	0,001
Retrasplante	9 (12%)	12 (4,5%)	0,028

La supervivencia del paciente a 1,3 y 5 años fue similar en ambos grupos (82,7%, 73% y 71,5% en el grupo A frente a 89%, 83,7% y 78,8% en el grupo B) (p=0,180). La supervivencia del injerto fue inferior en el grupo A (73,3%, 65,1% y 63,6% frente a 87,1%, 82,9% y 76,5% en el grupo B) (p=0,013) (Fig. A).

En el análisis multivariante se identifica como factor de riesgo para la supervivencia del paciente la edad del receptor > 60 años. El tipo de donante no influye negativamente en la supervivencia del injerto, sí influyen la edad del receptor > 60 años y la transfusión de > 6 concentrados de hematíes.

En el análisis por épocas se identifica una mejoría significativa en la supervivencia de paciente e injerto en la segunda época, y una disminución de las estenosis biliares no anastomóticas y la recidiva de VHC.

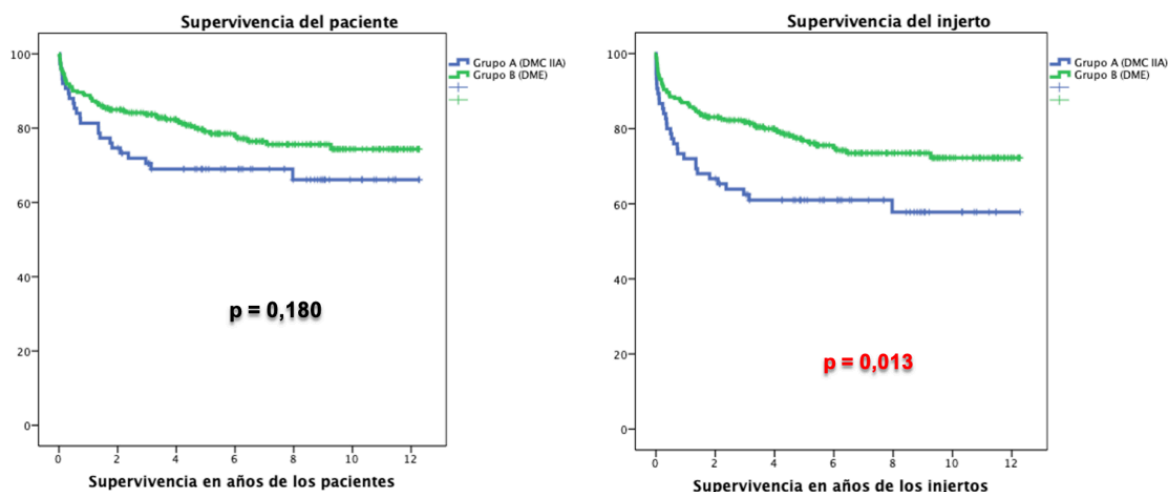


Figura A. Supervivencia del paciente y del injerto

DISCUSIÓN

Se realiza una comparación de los hallazgos del estudio con estudios previos publicados en relación al TH DMC IIA y DMC III. Se ha identificado en nuestro estudio una disminución de la supervivencia del injerto, sin suponer el injerto DMC IIA un factor de riesgo para la supervivencia del mismo, así como un aumento en la incidencia de FPI y CI. Nuestros resultados son comparables a otros estudios publicados, en los que también se identifica una mejoría de los resultados con el aumento de experiencia y la optimización del proceso de donación.

CONCLUSIONES

Del análisis de nuestros datos se concluye:

Resumen

1. La supervivencia de los pacientes con TH realizado con injerto de DMC IIA es inferior, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, que la de aquellos pacientes con TH realizado con injerto de DME.
2. La supervivencia del injerto hepático procedente de DMC IIA es significativamente inferior a la supervivencia del injerto hepático procedente de DME. Sin embargo, no se demuestra un impacto negativo de la DMC IIA sobre la supervivencia del injerto en el análisis multivariante.
3. La utilización de injertos hepáticos procedentes de DMC IIA conlleva una disminución significativa en el tiempo en lista de espera de trasplante hepático de los pacientes.
4. La tasa de complicaciones biliares y, específicamente, de colangiopatía isquémica es significativamente mayor tras la utilización de injertos hepáticos procedentes de DMC IIA.
5. La edad del receptor superior a los 60 años es un factor con impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes en el contexto del trasplante hepático con DMC IIA.
6. La supervivencia de paciente e injerto tras el trasplante hepático procedente de DMC IIA en la segunda época del programa es significativamente superior a la registrada previamente, reflejando una mejor selección de donante y receptor y mejor manejo perioperatorio.

SUMMARY

8 SUMMARY

LONG TERM RESULTS AFTER LIVER TRANSPLANT WITH LIVER GRAFTS OBTAINED FROM DONORS AFTER CARDIAC DEATH (MAASTRICHT TYPE II)

INTRODUCTION

Liver transplantation is an established treatment for end-stage liver disease. Its development has conditioned a progressive increase in liver transplant indications, and an increase in the number of waitlist inclusions that has not been accompanied by a similar raise in the number of donors. This imbalance between the number of waitlisted patients and the number of donors has driven the search for alternatives to the traditional donor, such as non-conventional donors or expanded criteria donors. Among these, donors after cardiac death (DCD) merit a special attention, as they are an important source of grafts that is, nonetheless, limited by a higher rate of primary graft non-function and biliary complications, especially ischemic cholangiopathy. Adequate donor and recipient selection, and the optimization of graft procurement and preservation are essential for results comparable to those obtained with conventional donors.

OBJECTIVES

The objectives of this study are:

- To perform a comparative analysis of long term patient and graft survival, as well as morbidity/mortality in recipients of liver grafts obtained from DCD versus recipients of grafts obtained from DBD.
- To analyze the impact of DCD liver transplant on transplant waitlist time.
- To analyze the risk factors for patient and graft survival in DCD IIA liver transplant recipients.

Summary

- To perform a comparative analysis of patient and graft survival after dividing the time of study into two different periods.

MATERIALS AND METHODS

We have performed a longitudinal, retrospective, case control study, comparing patients who received a liver graft from donation after cardiac death type IIA (n=75) with patients who received a liver graft from donation after brain death (n=265), during the period of time between January 2006 and December 2016. We have performed an analysis of donor, recipient and procedure variables, as well as liver transplant results such as complications and patient and graft survival. We have performed a comparative analysis of liver transplant results after dividing the time of study into two different periods. We have built a Cox regression multivariate analysis to evaluate risk factors for patient and graft survival.

RESULTS

The donor median age is 44 years (range 18-55) in group A and 50 years (range 18-69) in group B, with significant differences ($p=0.001$) (Table A). Recipient mean age in group A is 60 years (range 36-70), significantly higher than that of group B, 55 years (range 18-70); $p=0.002$. Hepatocellular carcinoma rate in group A is significantly higher than in group B ($p=0.018$). Waitlist time for recipients in group A, both globally and for those with an HCC diagnosis, is significantly lower. There are no differences regarding HCV infection and MELD score (Table B).

Table A. Donor characteristics

DONOR CHARACTERISTICS	Group A (DCD IIA) n = 75	Group B (DBD) n = 265	p
Age (years) *	44 (18-55)	50 (18-69)	0.001
Males	88%	64,1%	0.003
BMI (Kg/m²) *	27.04 (18.7-48.9)	26,89 (17.3-54.2)	0.918
No steatosis	50.7%	59.2%	0.627

* Non-normal variable: median (absolute range)

Table B. Recipient characteristics

RECIPIENT CHARACTERISTICS	Group A (DCD IIA) n = 75	Group B (DBD) n = 265	p
Age (years) *	60 (36-70)	55 (18-70)	0.002
Males	76%	75.5%	0.925
BMI (Kg/m²)	28,2 ± 4	28 ± 4,9	0.797
MELD	14.4 ± 4.9	14.5 ± 6.3	0.886
Hepatocellular carcinoma	54.70%	38.90%	0.018
HCV	60%	50.20%	0.105
Waitlist time (day)	160 ± 91	240 ± 165	0.037
Waitlist time in HCC (days)	159 ± 90	237 ± 162	0.040

*Non-normal variable: median (absolute range)

The amount of blood products transfused in group A is significantly higher. Warm ischemic time is lower in group A transplants. There are no differences regarding cold ischemic time, bile duct reconstruction or post-transplant lab test progression. Higher rates of primary non-function (PNF) and initial poor function have been identified in group A, statistically significant; and there is an increase in lesions consistent with ischemic cholangiopathy in group A. The retransplantation rate is higher in group A, mostly due to PNF and non-anastomotic biliary strictures (Table C).

Table C. Procedure characteristics

PROCEDURE CHARACTERISTICS	Group A (DCD IIA) n = 75	Group B (DBD) n = 265	p
Cold ischemic time (min)	386 ± 86	406 ± 163	0.433
War ischemic time (min)	62 ± 14	70 ± 36	0.010
PRBC (units)	12.3 ± 12.9	8.6 ± 9.7	0.008
Primary non-function	6 (8%)	4 (1.5%)	0.031
Initial poor function	7 (9.3%)	15 (5.6%)	0.013
NABS	12 (16%)	8 (3%)	0.018
Ischemic cholangiopathy	16 (21.3%)	16 (6.03%)	0.001
Retrasplantation	9 (12%)	12 (4.5%)	0.028

Patient survival at 1,3 and 5 years was similar in both groups (82.7%, 73% and 71.5% in group A vs 89%, 38.7% and 78.8% in group B; p=0.180). Graft survival was lower in group A (73.3%, 65.1% and 63.6% vs 87.1%, 82.9% and 76.5% in group B; p=0.013) (Fig. A). Multivariate analysis demonstrated no negative impact of donor type on graft survival, while recipient age over 60 years and transfusion of > 6 units of packed red blood cells have been identified as risk factors. Recipient age over 60 years has a negative impact on patient survival as well. The analysis of two different time periods has shown a significant improvement in patient and graft survival for the second period, as well as a decrease in non-anastomotic biliary strictures and HCV recurrence.

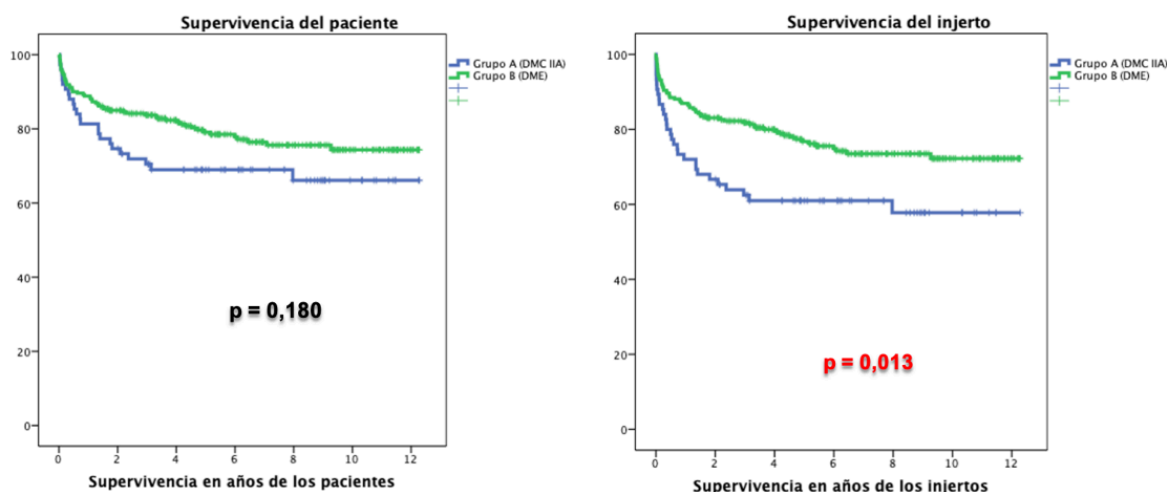


Fig. A Patient and graft survival

DISCUSSION

The findings of this study have been compared with previously published studies related to DCD III and IIA liver transplant. A decrease in graft survival has been identified in this study, yet a DCD IIA graft has not been shown to be a risk factor for graft survival. PNF and ischemic cholangiopathy are increased as well. Our results are comparable to other series previously published, in which an improvement of liver transplant results is described related to increased expertise and the optimization of the donation process.

CONCLUSIONS

After the analysis of our data we can conclude:

1. Survival in patients who received a liver graft from DCD II is inferior, although without significant differences, to that in patients who received a liver graft from DBD.
2. Graft survival after liver transplant from DCD IIA is significantly inferior to graft survival after liver transplant from DBD. Despite this, no negative impact on graft survival of DCD IIA is found in the multivariate analysis.

Summary

3. The use of liver grafts from DCD IIA entails a significant reduction in liver transplant waitlist time.
4. The rate of biliary complications and, specifically, ischemic cholangiopathy is significantly higher after DCD IIA liver transplant.
5. Recipient age over 60 years has a negative impact on patient survival in the context of DCD IIA liver transplant.
6. Patient and graft survival after DCD IIA liver transplant in the second period is significantly higher than that registered previously, reflecting an improved donor and recipient selection and improved perioperative management.

BIBLIOGRAFÍA

9 **BIBLIOGRAFÍA**

1. Groth CG. Forty Years of Liver Transplantation: Personal Recollections. *Transplant Proc.* 2008;40(4):1127–9.
2. Linden PK. History of Solid Organ Transplantation and Organ Donation. *Crit Care Clin.* 2009;25(1):165–84.
3. Vilarinho S, Lifton RP. Liver transplantation: From inception to clinical practice. *Cell.* 2012;150(6):1096–9.
4. Perspectiva Histórica del Trasplante Hepático, en: *El Trasplante Hepático en el Comienzo del Milenio*. Meneu J, Moreno E, Loinaz C, García I, Moreno A. Ed: Vicente E, Loinaz C, Quijano Y, Moreno E, Gomes da Silveira V. São Paulo, 1º edición. Atheneu Hispanica; 2006. Capítulo 1:3-12.
5. Calne RY, Rolles K, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, Aziz S, et al Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 1979;314(8151):1033–6.
6. Starzl TE. History of Clinical Transplantation. *World J Surg.* 2000;24(7):759–82.
7. Sass DA, Doyle AM. Liver and Kidney Transplantation: A Half-Century Historical Perspective. *Med Clin North Am.* 2016;100(3):435–48.
8. Szilágyi ÁL, Mátrai P, Hegyi P, Tuboly E, Pécz D, Garami A, et al Compared efficacy of preservation solutions on the outcome of liver transplantation: Meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(16):1812–24.
9. Herrero JI, Pardo F, Quiroga J, Rotellar F. Trasplante hepático. *An Sist Sanit Navar.* 2006;29:93–104.
10. European Association for the Study of the Liver easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64(2):433–85.
11. Organización Nacional de Trasplante. Memoria de Trasplante Hepático 2017. 2017;1–22.
12. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante hepático España 2018. 2018;1–97.
13. Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien P-A, Porte RJ, et al. Report of

- the Paris Consensus Meeting on Expanded Criteria Donors in Liver Transplantation. *Liver Transplant*. 2008;14:1694–707.
14. Ceresa CDL, Nasralla D, Jassem W. Normothermic Machine Preservation of the Liver: State of the Art. *Curr Transplant Reports*. 2018;5:104–10.
 15. Y. Z, H. P, JC. H, RW. B, JW. K-W. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation -- from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(2):79–89.
 16. Maluf DG, Edwards EB, Kauffman HM. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the Model for End-Stage Liver Disease score of the recipient? *Transplantation*. 2006; 82(12):1653–7.
 17. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783–90.
 18. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant*. 2008;8(2):419–25.
 19. Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Freeman RB, Cheng SJ, Pratt DS, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: A decision analysis. *Liver Transplant*. 2004;10(12):1468–75.
 20. Strong R, SV L, Hin Ong T, Matsunami H, Koido Y, Balderson G. Successful Liver Transplantation From A Living Donor To Her Son. *N Engl J Med*. 1990;322(5):1505–7.
 21. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wei WI, Lo RJ, Lai CL, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg*. 1997; 226(3):261–70.
 22. Kollmann D, Sapisochin G, Goldaracena N, Hansen BE, Rajakumar R, Selzner N, et al. Expanding the donor pool: Donation after circulatory death and living liver donation do not compromise the results of liver transplantation. *Liver Transplant*. 2018;(4):779–89.
 23. Botha JF, Langnas AN, Campos BD, Grant WJ, Freise CE, Ascher NL, et al. Left Lobe Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation: Small Grafts and Hemiportocaval Shunts in the Prevention of Small-for-Size Syndrome. *Liver Transplant*. 2010;16(1):649–57.
 24. Bell R, Pandanaboyana S, Upasani V, Prasad R. Impact of graft-to-recipient

- weight ratio on small-for-size syndrome following living donor liver transplantation. *ANZ J Surg.* 2018;88(5):415–20.
25. Nutu OA, Justo Alonso I, Marcacuzco Quinto AA, Calvo Pulido J, Jimenez Romero LC. Complete splenic embolization for the treatment of refractory ascites after liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(4):257–9.
26. Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, Whittington PF, Zucker AR, Baker AL, et al. Liver transplantation, including the concept of reduced-size liver transplants in children. *Ann Surg.* 1988;208(4):410–20.
27. Renz JF, Yersiz H, Reichert PR, Hisatake GM, Farmer DG, Emond JC, et al. Split-Liver Transplantation: A Review. *Am J Transplant.* 2003;3(11):1323–35.
28. Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL. Transplants Split Orthotopic SegmentaApplication of Reduced-size Liver Transplants as Split Grafts, Auxiliary Orthotopic Grafts, and Living Related Segmental Transplants. *Ann Surg.* 1990;212(3):368–75.
29. Azoulay D, Castaing D, Adam R, Savier E, Delvart V, Karam V, et al. Split-liver transplantation for two adult recipients: Feasibility and long-term outcomes. *Ann Surg.* 2001;233(4):565–74.
30. Andert A, Ulmer TF, Schöning W, Kroy D, Hein M, Alizai PH, et al. Grade of donor liver microvesicular steatosis does not affect the postoperative outcome after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16(6):617–23.
31. Westerkamp AC, De Boer MT, Van Den Berg AP, Gouw ASH, Porte RJ. Similar outcome after transplantation of moderate macrovesicular steatotic and nonsteatotic livers when the cold ischemia time is kept very short. *Transpl Int.* 2015;28(3):319–29.
32. Gehrau RC, Mas VR, Dumur CI, Suh JL, Sharma AK, Cathro HP, et al. Donor hepatic steatosis induce exacerbated ischemia-reperfusion injury through activation of innate immune response molecular pathways. *Transplantation.* 2015;99(12):2523–33.
33. Boteon YL, Boteon APCS, Attard J, Mergental H, Mirza DF, Bhogal RH, et al. Ex situ machine perfusion as a tool to recondition steatotic donor livers: Troublesome features of fatty livers and the role of defatting therapies. A systematic review. *Am J Transplant.* 2018;6:1–16.
34. Ghinolfi D, Marti J, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, et al. Use of octogenarian donors for liver transplantation: A survival analysis. *Am J Transplant.* 2014;14(9):2062–71.

35. Jiménez Romero C, Moreno González E, Colina Ruíz F, Palma Carazo F, Loinaz Seguro C, Rodríguez González F, et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1999;68(4):572–5.
36. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB*. 2014;16(9):852–8.
37. Jiménez-Romero C, Caso Maestro O, Cambra Molero F, Justo Alonso I, Alegre Torrado C, Manrique Municio A, et al. Using old liver grafts for liver transplantation: Where are the limits? *World J Gastroenterol*. 2014; 20(31):10691–702.
38. Sowa J-P, Gerken G, Canbay A. Acute Liver Failure - It's Just a Matter of Cell Death. *Dig Dis*. 2016;34(4):423—428.
39. McPhail MJW, Farne H, Senvar N, Wendon JA, Bernal W. Ability of King's College Criteria and Model for End-Stage Liver Disease Scores to Predict Mortality of Patients With Acute Liver Failure: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(4):516–25.
40. Fung J, Cheung C, Chan S, Yuen M, Chok KSH, Sharr W, et al. Entecavir Monotherapy Is Effective in Suppressing Hepatitis B Virus After Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2011 Oct 1;141(4):1212–9.
41. Michielsen P, Francque S, van Dongen J. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2005;3:27.
42. Little EC, Berenguer M. The New Era of Hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2017;21(2):421–34.
43. Burra P, Zanetto A, Germani G. Liver transplantation for alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Cancers*. 2018;10(46):1-16.
44. Marroni CA, Medeiros Fleck A, Alves S, Homercher L, Mucenic M, de Mattos MH, et al. Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. *World J Gastroenterol*. 2018;24(26):2785–805.
45. Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: A study from the ELTR (European liver transplant registry). *Am J Transplant*. 2010;10(1):138–48.
46. B. VL, Manali B, S. TH, Joe F, Lisa A, E. RM. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology*. 56(5):1741–50.

47. Gitto S, Vukotic R, Vitale G, Pirillo M, Villa E, Andreone P. Non-alcoholic steatohepatitis and liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2016;48(6):587–91.
48. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Mar 1;12(3):394-402
49. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(4):203-217.
50. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391 (10127):1301–14.
51. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology etiology and carcinogenesis. *J Carcinog.* 2017;16(1):1–13.
52. European Association for the Study of The Liver. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(1):909–43.
53. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Carcinomas in Patients With Cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693–9.
54. Lei J-Y, Wang W-T, Yan L-N. Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: A single center analysis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(36):6077–83.
55. Hong JC, Koroleff D, Xia V, Chang CM, Duarte SM, Xu J, et al. Regulated hepatic reperfusion mitigates ischemia-reperfusion injury and improves survival after prolonged liver warm ischemia: A pilot study on a novel concept of organ resuscitation in a large animal model. *J Am Coll Surg.* 2012;214(4):505–15.
56. Bahde R, Spiegel HU. Hepatic ischaemia-reperfusion injury from bench to bedside. *Br J Surg.* 2010;97(10):1461–75.
57. Mourad MM, Algarni A, Liossis C, Bramhall SR. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6159–69.
58. Muntané J, González R, Ranchal I, Collado JA, López-Sánchez LM, Herencia C, et al. Mecanismos de lesión hepatocelular. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99(7):405–10.
59. Hessheimer AJ, Cárdenas A, García-Valdecasas JC, Fondevila C. Can We Prevent Ischemic-Type Biliary Lesions in Donation After Circulatory Determination of Death Liver Transplantation ? Relevance of Ischemic-Type

- Type Biliary Lesion. *Liver Transplant*. 2016;22:1025–33.
60. Ikeda T, Yanaga K, Kishikawa K, Kakizoe S, Shimada M, Sugimachi K. Ischemic injury in liver transplantation: Difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats. *Hepatology*. 16(2):454–61.
61. Hessheimer AJ, Fondevila C. Liver perfusion devices: how close are we to widespread application? *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22:105–11.
62. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, et al. First comparison of hypothermic oxygenated perfusion versus static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants. *Ann Surg*. 2015;262(5):764–71.
63. Perera T, Mergental H, Stephenson B, Roll GR, Cilliers H, Liang R, et al. First human liver transplantation using a marginal allograft resuscitated by normothermic machine perfusion. *Liver Transplant* . 2016;22(1):120–4.
64. Chu MJJ, Vather R, Hickey AJR, Phillips ARJ, Bartlett ASJR. Impact of ischaemic preconditioning on experimental steatotic livers following hepatic ischaemia-reperfusion injury: A systematic review. *HPB* . 2015;17(1):1–10.
65. Kootstra G, Kievit JK, Heineman E. The non heart-beating donor. *Br Med Bull*. 1997;53(4):844–53.
66. Morrissey PE, Monaco AP. Donation After Circulatory Death : Current Practices, Ongoing Challenges, and Potential Improvements. 2014;97(3):258-64.
67. Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. *BOE*. 2012;(313, 29 de diciembre):89315–48.
68. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int*. 2016;29(7):749–59.
69. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Calatayud D, Ferrer J, Charco R, et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: Novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant*. 2007;7(7):1849–55.
70. Detry O, Le Dinh H, Noterdaeme T, De Roover A, Honoré P, Squifflet JP, et al. Categories of donation after cardiocirculatory death. *Transplant Proc* . 2012;44(5):1189–95.

71. Monzón J, Saralegui I, Abizanda R, Cabré L, Iribarren S, Martón M, et al. Recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico. *Med Intensiva* . 2008;32(3):121–33.
72. Documento de consenso de la ONT sobre donación en asistolia 2012. Donación en asistolia en España: Situación actual y recomendaciones.
73. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: An analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg*. 2011;253(4):817–25.
74. De Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris AJ, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: Long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant*. 2009;9(4):773–81.
75. Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, Ringers J, Porte RJ, Metselaar HJ, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg*. 2010;97(5):744–53.
76. Grewal HP, Willingham DL, Nguyen J, Hewitt WR, Taner BC, Cornell D, et al. Liver transplantation using controlled donation after cardiac death donors: An analysis of a large single-center experience. *Liver Transplant*. 2009;15(9):1028–35.
77. Taner C, Bulatao I, Willingham D, Perry D, Sibulesky L, Pungpapong S, et al. Events in Procurement as Risk Factors for Ischemic Cholangiopathy in Liver Transplantation Using Donation After Cardiac Death Donors. *Liver Transplant*. 2012;18(1):101–12.
78. Blok JJ, Detry O, Putter H, Rogiers X, Porte RJ, van Hoek B, et al. Longterm results of liver transplantation from donation after circulatory death. *Liver Transplant*. 2016;22(8):1107–14.
79. Croome KP, Lee DD, Perry DK, Burns JM, Nguyen JH, Keaveny AP, et al. Comparison of longterm outcomes and quality of life in recipients of donation after cardiac death liver grafts with a propensity-matched cohort. *Liver Transplant*. 2017;23(3):342–51.
80. Chan E, Olson L, Kisthard J, Perkins J, Bakthavatsalam R, Halldorson J, et al. Ischemic Cholangiopathy Following Liver Transplantation from Donation After Cardiac Death Donors. *Liver Transplant*. 2008;14(5):604–10.
81. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle K, Bronsther O, et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors.

- Transplantation. 1995;59(2):197–203.
82. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplant*. 2003;9(7):651–63.
83. Otero A, Gómez-Gutiérrez M, Suárez F, Arnal F, Fernández-García A, Aguirrezabalaga J, et al. Liver Transplantation From Maastricht Category 2 Non – Heart-Beating Donors : A Source to Increase the Donor Pool ? *Transplant Proc*. 2004;36:747–50.
84. Quintela J, Gala B, Baamonde I, Fernández C, Aguirrezabalaga J, Otero A, et al. Long-Term Results for Liver Transplantation From Non – Heart-Beating Donors Maintained With Chest and Abdominal Compression-Decompression. *Transplant Proc*. 2005;37:3857–8.
85. Suárez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo MJ, Marini M, et al. Biliary complications after liver transplantation from Maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2008;85(1):9–14.
86. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(1):162–70.
87. Hessheimer AJ, García-Valdecasas JC, Fondevila C. Abdominal regional in-situ perfusion in donation after circulatory determination of death donors. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21(3): 322-328.
88. Jiménez-Galanes Marchán S, Meneu-Díaz M, Moreno A, Pérez-Saborido B, Fundadora-Suárez Y, Gimeno Calvo A, et al. Liver Transplantation Using Uncontrolled Non– Heart-Beating Donors Under Normothermic Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Liver Transplant*. 2009;15(9):1110–8.
89. Savier E, Dondero F, Vibert E, Eyraud D, Brisson H, Riou B, et al. First Experience of Liver Transplantation With Type 2 Donation After Cardiac Death in France. *Liver Transplant*. 2015;21(5):631–43.
90. Abradelo M, Fondevila C, Ordorica PR, Blanco G, Briceño J, Charco R, et al. IV Reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) 2012. Trasplante hepático con injertos no convencionales: bipartición hepática (split) y donante en asistolia. *Cir Esp*. 2014;92(3):157–67.
91. Abradelo de Usera M, Blasi Ibáñez A, Fundora Suárez Y, Fondevila Campo C, Gómez Gutiérrez M, Sánchez Turrión V. Protocolo nacional de donación y trasplante hepático en donación en asistolia controlada. *ONT. Organ Nac Traspl*. 2015;1–51.

92. Shapey IM, Muiesan P. Regional Perfusion by Extracorporeal Membrane Oxygenation of Abdominal Organs From Donors After Circulatory Death : A Systematic Review. *Liver Transplant*. 2013;19(12):1292–303.
93. Jiménez-Romero C, Manrique A, Calvo J, Caso Ó, Marcacuzco A, García-Sesma Á, et al. Liver Transplantation Using Uncontrolled Donors After Circulatory Death: A 10-Year Single-Center Experience. *Transplantation*. 2019; Online First.
94. Andrews PA, Burnapp L, Manas D. Summary of the british transplantation society guidelines for transplantation from donors after deceased circulatory death. *Transplantation*. 2014;97(3):265–70.
95. Grewal HP, Darrin WL, Nguyen J, Winston HR, Taner C, Cornell D, et al. Liver transplantation using controlled donation after cardiac death donors: An analysis of a large single-center experience. *Liver Transplant* . 2009;15(9):1028–35.
96. O'Neill S, Roebuck A, Khoo E, Wigmore SJ, Ewen MH. A meta-analysis and meta-regression of outcomes including biliary complications in donation after cardiac death liver transplantation. *Transpl Int* . 2014;27(11):1159–74.
97. Buis CI, Verdonk RC, Jagt EJ Van Der, Hilst CS Van Der, Slooff MJH, Haagsma EB, et al. Nonanastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation , Part 1 : Radiological Features and Risk Factors for Early Vs . Late Presentation. *Liver Transplant*. 2007;13(5):708–18.
98. Abt P, Crawford M, Desai N, Markmann J, Olthoff K, Shaked A. Liver Transplantation from Controlled Non-Heart-Beating Donors: An Increased Incidence of Biliary Complications. *Transplantation*. 2003;75(10):1659–63.
99. García-Valdecasas JC, Tabet J, Valero R, Deulofeu R, Taurá P, Rull R, et al. Evaluation of Ischemic Injury during Liver Procurement from Non-Heart-Beating Donors. *Eur Surg Res*. 1999;31:447–56.
100. Hessheimer AJ, Vendrell M, Muñoz J, Ruiz Á, Díaz A, Flores L, et al. Heparin But Not Tissue Plasminogen Activator Improves Outcomes in Donation After Circulatory Death Liver Transplantation in a Porcine Model. *Liver Transplant*. 2018;24(6):665–76.
101. Bohorquez H, Seal JB, Cohen AJ, Kressel A, Bugeaud E, Bruce DS, et al. Safety and Outcomes in 100 Consecutive Donation After Circulatory Death Liver Transplants Using a Protocol That Includes Thrombolytic Therapy. *Am J Transplant*. 2017;17(8):2155–64.

102. Karimian N, Westerkamp AC, Porte RJ. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(3):209–16.
103. Op Den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: Looking beyond ischemia. *Transplantation*. 2011;92(4):373–9.
104. Pine J, Aldouri A, Young A, Davies M, Attia M, Toogood G, et al. Liver Transplantation Following Donation After Cardiac Death: An Analysis Using Matched Pairs. *Liver Transplant*. 2009;15(9):1072–82.
105. Tang JX, Na N, Li JJ, Fan L, Weng RH, Jiang N. Outcomes of Controlled Donation After Cardiac Death Compared With Donation After Brain Death in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplant Proc*. 2018;50(1):33–41.
106. Abradelo De Usera M, Jiménez Romero C, Loinaz Seguro C, Moreno González E. Trasplante hepático con injerto procedente de donación después de muerte cardiocirculatoria controlada. Situación actual. *Cir Esp*. 2013;91(9):554–62.
107. Oniscu GC, Randle L V., Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MTPR, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death - The United Kingdom experience. *Am J Transplant*. 2014;14(12):2846–54.
108. Moench C, Moench K, Lohse AW, Thies J, Otto G. Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion. *Liver Transplant*. 2003;9(3):285–9.
109. Hashimoto K, Eghtesad B, Gunasekaran G, Fujiki M, Uso TD, Quintini C, et al. Use of Tissue Plasminogen Activator in Liver Transplantation from Donation After Cardiac Death Donors. *Am J Transplant*. 2010;10(12):2665–72.
110. Kubal C, Mangus R, Fridell J, Saxena R, Rush N, Wingler M, et al. Optimization of perioperative conditions to prevent ischemic cholangiopathy in donation after circulatory death donor liver transplantation. *Transplantation*. 2016;100(8):1699–704.
111. Dutkowski P, Schlegel A, De Oliveira M, Müllhaupt B, Neff F, Clavien PA. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol*. 2014;60(4):765–72.
112. Guarrera J V., Henry SD, Samstein B, Reznik E, Musat C, Lukose TI, et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of

- “orphan” extended criteria donor livers. *Am J Transplant*. 2015;15(1):161–9.
113. Tolboom H, Pouw RE, Izamis ML, Milwid JM, Sharma N, Soto-Gutierrez A, et al. Recovery of warm ischemic rat liver grafts by normothermic extracorporeal perfusion. *Transplantation*. 2009;87(2):170–7.
114. Op Den Dries S, Karimian N, Sutton ME, Westerkamp AC, Nijsten MWN, Gouw ASH, et al. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *Am J Transplant*. 2013;13(5):1327–35.
115. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MTPR, et al. Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase 1 (First-in-Man) Clinical Trial. *Am J Transplant*. 2016;16(6):1779–87.
116. Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D, Kneteman N, Malcolm A, Livingstone S, et al. Preliminary Single-Center Canadian Experience of Human Normothermic Ex Vivo Liver Perfusion: Results of a Clinical Trial. *Am J Transplant*. 2017; 17(4):1071–80.
117. Mergental H, Perera MTPR, Laing RW, Muiesan P, Isaac JR, Smith A, et al. Transplantation of Declined Liver Allografts Following Normothermic Ex-Situ Evaluation. *Am J Transplant*. 2016;16(11):3235–45.
118. Net M, Valero R, Almenara R, Barros P, Capdevila L, López-Boado MA, et al. The Effect of Normothermic Recirculation is Mediated by Ischemic Preconditioning in NHBD Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2005; 5: 2385–92.
119. Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet*. 1987;165(4):343–8.
120. Demetris AJ, Minervini MI, Nalesnik MA, Randhawa P, Sasatomi E. Histopathology of Liver Transplantation. In: Busuttil MD, PhD RW, Klintmalm MD, PhD GBG, editors. 2015. p. 1112–70.
121. Sutton ME, Op Den Dries S, Karimian N, Weeder PD, De Boer MT, Wiersema-Buist J, et al. Criteria for Viability Assessment of Discarded Human Donor Livers during Ex Vivo Normothermic Machine Perfusion. *PLoS One*. 2014;9(11):1–10.
122. Bohorquez H, Beltrán O. Modelos de pronóstico en enfermedad hepática Child & Meld. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2004;19(2):109–14.
123. Jiang M, Liu F, Xiong WJ, Zhong L, Chen XM. Comparison of four models for end-stage liver disease in evaluating the prognosis of cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(42):6546–50.

124. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1652–60.
125. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Kakizawa K, Ghannam M, Hamdy A, et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transplant*. 2006;12(11):1584–93.
126. Escoresca Ortega AM, Mogollón Jiménez M V, Hinojosa Pérez R, Ferrándiz Millón CM, Salgado Algarrada JC, Herruzo Avilés A, et al. Application of the McCluskey Index to Predict Blood Product Requirements During Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(9):2981–2.
127. Broering DC, Topp S, Schaefer U, Fischer L, Gundlach M, Sterneck M, et al. Split liver transplantation and risk to the adult recipient: Analysis using matched pairs. *J Am Coll Surg*. 2002;195(5):648–57.
128. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transplant*. 2010;16(8):943–9.
129. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, Painter D, Nakasuji M, Crawford M, et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: Experience of an Australian Single Liver Transplantation Center. *Transplant Proc*. 2002;34:1231-1235
130. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, et al. How to define initial poor graft function after liver transplantation? A new functional definition by the LiMAx test. *Transpl Int*. 2010;23(10):1023–32.
131. Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. *Hepatology*. 1997;25(3):658–63.
132. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1448–60.
133. Montenovo MI, Hansen RN, Dick AAS, Reyes J. Donor age still matters in liver transplant: Results from the united network for organ sharing-scientific registry of transplant recipients database. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(5):536–41.
134. Detry O, Deroover A, Meurisse N, Hans MF, Delwaide J, Lauwick S, et al. Donor age as a risk factor in donation after circulatory death liver transplantation in a controlled withdrawal protocol programme. *BJS*. 2014; 101(7):784–92.
135. Scalea JR, Redfield RR, Foley DP. Liver transplant outcomes using ideal

- donation after circulatory death livers are superior to using older donation after brain death donor livers. *Liver Transplant*. 2016;22(9):1197–204.
136. Schlegel A, Scalera I, Perera MTPR, Kalisvaart M, Mergental H, Mirza DF, et al. Impact of donor age in donation after circulatory death liver transplantation: Is the cutoff “60” still of relevance? *Liver Transplant*. 2018;24(3):352–62.
137. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruíz P, Gastaca M, Rivas JI, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol*. 2019; 70(4):658–65.
138. Schlegel A, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J Hepatol* . 2013;59(5):984–91.
139. Mihaylov P, Mangus R, Ekser B, Cabrales A, Timsina L, Fridell J, et al. Expanding the Donor Pool with Utilization of Extended Criteria DCD Livers. *Liver Transplant*. 2019;25(8):1198-1208
140. Radunz S, Paul A, Nowak K, Treckmann JW, Saner FH, Mathé Z. Liver transplantation using donor organs with markedly elevated liver enzymes: how far can we go? *Liver Int*. 2011;31(7):1021–7.
141. Fakhar N, Nikeghbalian S, Kazemi K, Shamsayeefar AR, Gholami S, Kasraianfard A, et al. Transplantation of Deceased Donor Livers With Elevated Levels of Serum Transaminases at Shiraz Transplant Center. *Hepat Mon*. 2016;16(10):8–10.
142. Mangus RS, Fridell JA, Kubal CA, Davis JP, Joseph Tector A. Elevated alanine aminotransferase (ALT) in the deceased donor: impact on early post-transplant liver allograft function. *Liver Int*. 2015;35(2):524–31.
143. García Ureña MA, Colina Ruiz-Delgado F, Moreno González E, Jiménez Romero C, García García I, Loinaz egurola C, et al. Hepatic Steatosis in Liver Transplant Donors: Common Feature of Donor Population? *World J Surg*. 1998;22(April 1995):837–44.
144. Elaffandi AH, Bonney GK, Gunson B, Scalera I, Mergental H, Isaac JR, et al. Increasing the Donor Pool: Consideration of Prehospital Cardiac Arrest in Controlled Donation After Circulatory Death for Liver Transplantation. *Liver Transplant*. 2014;20(1):63–71.
145. Mangus RS, Schroering JR, Fridell JA, Kubal CA. Impact of Donor Pre-Procurement Cardiac Arrest (PPCA) on Clinical Outcomes in Liver

- Transplantation. *Ann Transplant*. 2018;23:808–14.
146. Levesque E, Hoti E, Khalfallah M, Salloum C, Ricca L, Vibert E, et al. Impact of reversible cardiac arrest in the brain-dead organ donor on the outcome of adult liver transplantation. *Liver Transplant*. 2011;17(10):1159–66.
147. Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, Gravel MT, Chenault RH, Merion RM, et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2005;58(6):1095–102.
148. Champigneulle B, Fieux F, Cheisson G, Dondero F, Savier E, Riou B, et al. French survey of the first three-years of liver transplantation activity from uncontrolled donors deceased after cardiac death. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015;34(1):35–9.
149. Marcon F, Schlegel A, Bartlett DC, Kalisvaart M, Bishop D, Mergental H, et al. Utilization of Declined Liver Grafts Yields Comparable Transplant Outcomes and Previous Decline Should Not Be a Deterrent to Graft Use. *Transplantation*. 2018;102(5):211–8.
150. Moosburner S, Gassner JMG V., Nösser M, Pohl J, Wyrwal D, Claussen F, et al. Prevalence of Steatosis Hepatis in the Eurotransplant Region: Impact on Graft Acceptance Rates. *HPB Surg*. 2018;2018:1–9.
151. Kollmann D, Sapisochin G, Goldaracena N, Hansen BE, Rajakumar R, Selzner N, et al. Expanding the donor pool: Donation after circulatory death and living liver donation do not compromise the results of liver transplantation. *Liver Transplant*. 2018;24(6):779–89.
152. Khorsandi SE, Yip VS, Cortes M, Jassem W, Quaglia A, O'Grady J, et al. Does donation after cardiac death utilization adversely affect hepatocellular cancer survival? *Transplantation*. 2016;100(9):1916–24.
153. Croome KP, Lee DD, Burns JM, Musto K, Paz D, Nguyen JH, et al. The Use of Donation After Cardiac Death Allografts Does Not Increase Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Am J Transplant*. 2015;15(10):2704–11.
154. Tun Abraham ME, Wanis KN, Garcia-Ochoa C, Sela N, Sharma H, Al Hasan I, et al. Can we reduce ischemic cholangiopathy rates in donation after cardiac death liver transplantation after 10 years of practice? Canadian single-centre experience. *Can J Surg*. 2019;62(1):44–51.
155. Su F, Yu L, Berry K, Liou IW, Landis CS, Rayhill SC, et al. Aging of Liver Transplant Registrants and Recipients: Trends and Impact on Waitlist Outcomes, Post-Transplantation Outcomes, and Transplant-Related Survival

- Benefit. *Gastroenterology*. 2016;150(2):441-453
156. Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization, Outcomes, and Retransplantation of Liver Allografts From Donation After Cardiac Death. *Trans. Meet Am Surg Assoc*. 2008;126(4):242–50.
157. Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD Risk Score: A new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol*. 2018;68(3):456–64.
158. Skaro AI, Jay CL, Baker TB, Wang E, Pasricha S, Feinglass JM, et al. The Impact of Ischemic Cholangiopathy following Donation after Cardiac Death Liver Transplantation – The Untold Story. *Surgery*. 2009;146(4):543–53.
159. De Oliveira M, Jassem W, Valente R, Khorsandi SE, Santori G, Prachalias A, et al. Biliary Complications After Liver Transplantation Using Grafts from Donors After Cardiac Death. Results from a Matched Control Study in a Single Large Volume Center. *Ann Surg*. 2011;254(5):716–23.
160. Detry O, Donckier V, Lucidi V, Ysebaert D, Chapelle T, Lerut J, et al. Liver transplantation from donation after cardiac death donors : initial Belgian experience 2003 – 2007. *Transpl Int*. 2010;23:611–8.
161. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Chin LT, Krieger N, Cooper JT, et al. Donation after cardiac death: The University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg*. 2005;242(5):724–31.
162. Croome KP, Mathur AK, Lee DD, Moss AA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Outcomes of Donation After Cardiac Death Liver Grafts from Donors ≥ 50 years of Age. *Transplantation*. 2018;102(7):1108-1114
163. Berumen J, Hemming A. Liver Retransplantation: How Much Is Too Much? *Clin Liver Dis*. 2017;21(2):435–47.
164. Abt PL, Goldberg DS. Retransplantation After a Failed Donation After Circulatory Determination of Death Liver Transplant: MELD Exception Priority and Second Chances. *Am J Transplant*. 2017;17(9):2240–2.
165. Croome KP, Lee DD, Nguyen JH, Keaveny AP, Taner CB. Waitlist Outcomes for Patients Relisted Following Failed Donation After Cardiac Death Liver Transplant: Implications for Awarding Model for End-Stage Liver Disease Exception Scores. *Am J Transplant* . 2017;17(9):2420–7.
166. Allen A, KIM RW, Xiong H, Liu J, Stock P, Lake J, et al. Survival of Recipients of Livers from Donation after Circulatory Death. *Am J Transplant*. 2014; 14(5):1120–8.

167. Mehta N, Dodge JL, Hirose R, Roberts JP, Yao FY. Predictors of low risk for dropout from the liver transplant waiting list for hepatocellular carcinoma in long wait time regions: Implications for organ allocation. *Am J Transplant*. 2019;19(8):2210–2218.
168. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Ng IO-L, Wong J. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *BJS*. 2007;94(1):78–86.
169. Vakili K, Pomposelli JJ, Cheah YL, Akoad M, Lewis WD, Khettry U, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Increased recurrence but improved survival. *Liver Transplant*. 2009;15(12):1861–6.
170. Li CX, Man K, Lo CM. The Impact of Liver Graft Injury on Cancer Recurrence Posttransplantation. *Transplantation*. 2017;101(11):2665–70.
171. Shi JH, Line PD. Effect of liver regeneration on malignant hepatic tumors. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16167–77.
172. Nemes B, Gámán G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, et al. Extended-criteria donors in liver transplantation Part II: reviewing the impact of extended-criteria donors on the complications and outcomes of liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(7):841–59.
173. Halazun KJ, Quillin RC, Rosenblatt R, Bongu A, Griesemer AD, Kato T, et al. Expanding the Margins: High Volume Utilization of Marginal Liver Grafts among >2000 Liver Transplants at a Single Institution. *Ann Surg*. 2017;266(3):441–9.
174. Durand F, Francoz C. The future of liver transplantation for viral hepatitis. *Liver Int*. 2017;37(S1):130–5.
175. Parrish NF, Feurer ID, Matsuoka LK, Rega SA, Perri R, Alexopoulos SP. The Changing Face of Liver Transplantation in the United States. *Transplant Direct*. 2019;5(3):1–7.
176. Townsend SA, Monga MA, Nightingale P, Mutimer D, Elsharkawy AM, Holt A. Hepatitis C Virus Recurrence Occurs Earlier in Patients Receiving Donation After Circulatory Death Liver Transplant Grafts Compared With Those Receiving Donation After Brainstem Death Grafts. *Transplant Proc*. 2017;49(9):2129–34.
177. Jesudian A, Desale S, Julia J, Landry E, Maxwell C, Kallakury B, et al. Donor Factors Including Donor Risk Index Predict Fibrosis Progression, Allograft Loss, and Patient Survival following Liver Transplantation for Hepatitis C Virus. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(2):109–14.

178. Roche B, Coilly A, Duclos-Vallee JC, Samuel D. The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of HCC. *Liver Int.* 2018;38(S1):139–45.
179. Flemming J, Kim W, Brosgart C, Terrault N. Reduction in Liver Transplant Wait-Listing in the Era of Direct Acting Anti-Viral Therapy. *Hepatology.* 2017; 65(3):804–12.
180. Khorsandi SE, Giorgakis E, Vilca-Melendez H, O’Grady J, Heneghan M, Aluvihare V, et al. Developing a donation after cardiac death risk index for adult and pediatric liver transplantation. *World J Transplant.* 2017;7(3):203.
181. Kaltenborn A, Hartmann C, Salinas R, Ramackers W, Kleine M, Vondran FWR, et al. Risk factors for short- and long-term mortality in liver transplant recipients with meld score ≥ 30 . *Ann Transplant.* 2015;20:59–69.
182. Panchal HJ, Durinka JB, Patterson J, Karipineni F, Ashburn S, Siskind E, et al. Survival outcomes in liver transplant recipients with Model for End-stage Liver Disease scores of 40 or higher: A decade-long experience. *HPB.* 2015; 17 (12): 1074–84.
183. Steggerda JA, Kim IK, Todo T, Malinoski D, Klein AS, Bloom MB. Liver Transplant Survival Index for Patients with Model for End-Stage Liver Disease Score ≥ 35 : Modeling Risk and Adjusting Expectations in the Share 35 Era. *J Am Coll Surg.* 2018;228(4):437-450.
184. Weismüller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, et al. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany – limitations of the ‘sickest first’-concept. *Transpl Int.* 2011;24(1):91–9.
185. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2003;9(2):117–23.
186. Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: A review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(26):5936–49.
187. Massicotte L, Carrier FM, Denault AY, Karakiewicz P, Hevesi Z, McCormack M, et al. Development of a Predictive Model for Blood Transfusions and Bleeding During Liver Transplantation: An Observational Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(4):1722–30.

188. Massicotte L, Carrier FM, Karakiewicz P, Hevesi Z, Thibeault L, Nozza A, et al. Impact of MELD Score–Based Organ Allocation on Mortality, Bleeding, and Transfusion in Liver Transplantation: A Before-and-After Observational Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;3:1-9 [Epub ahead of print]
189. Blasi A, Hessheimer AJ, Beltrán J, Pereira A, Fernández J, Balust J, et al. Liver Transplant From Unexpected Donation After Circulatory Determination of Death Donors : A Challenge in Perioperative Management. *Am J Transplant*. 2016;16:1901–8.
190. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: Influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transplant*. 2003;9(12):1320–7.
191. Massicotte L, Denault A, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Nozza A, et al. Transfusion Rate for 500 Consecutive Liver Transplantations: Experience of One Liver Transplantation Center. *Transplantation*. 2012;93(12):1276–81.
192. Massicotte L, Thibeault L, Roy A. Classical Notions of Coagulation Revisited in Relation with Blood Losses, Transfusion Rate for 700 Consecutive Liver Transplantations. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(5):538–46.
193. Kulik U, Lehner F, Klempnauer J, Borlak J. Primary non-function is frequently associated with fatty liver allografts and high mortality after re-transplantation. *Liver Int*. 2017;37(8):1219–28.
194. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014;13(2):125–37.
195. Johnson SR, Alexopoulos S, Curry M, Hanto DW. Primary Nonfunction (PNF) in the MELD Era: An SRTR Database Analysis. *Am J Transplant*. 2007;7(4):1003–9.
196. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: Analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transplant*. 2007;13(2):227–33.
197. Lee K, Simpkins CE, Montgomery RA, Locke JE, Segev DL, Maley WR. Factors Affecting Graft Survival After Liver Transplantation from Donation After Cardiac Death Donors. *Transplantation*. 2006;82(12):1683–8.
198. Kemmer N, Secic M, Zacharias V, Kaiser T, Neff GW. Long-term Analysis of Primary Nonfunction in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2007;39(5):1477–80.

199. Taner CB, Bathala V, Nguyen JH. Primary Nonfunction in Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2008; 40(10):3566–8.
200. op den Dries S, Karimian N, Westerkamp AC, Sutton ME, Kuipers M, Wiersema-Buist J, et al. Normothermic machine perfusion reduces bile duct injury and improves biliary epithelial function in rat donor livers. *Liver Transplant.* 2016;22(7):994–1005.
201. Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis MHJ, Muñoz J, Taurá P, Calatayud D, et al. Superior preservation of DCD livers with continuous normothermic perfusion. *Ann Surg.* 2011;254(6):1000–7.
202. Valero R, García-Valdecasas J, Tabet J, Taurá P, Rull R, Beltran J, et al. Hepatic blood flow and oxygen extraction ratio during normothermic recirculation and total body cooling as viability predictors in non-heart-beating donor pigs. *Transplantation.* 1998;66(2):170–6.
203. van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM, Burlage LC, Wiersema-Buist J, van den Heuvel MC, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transplant.* 2018;24(5):655–64.
204. Selzner M, Goldaracena N, Echeverri J, Kathis JM, Linares I, Selzner N, et al. Normothermic ex vivo liver perfusion using steen solution as perfusate for human liver transplantation: First North American results. *Liver Transplant.* 2016;22(11):1501–8.
205. Hagness M, Foss S, Sørensen DW, Syversen T, Bakkan PA, Dahl T, et al. Liver Transplant After Normothermic Regional Perfusion From Controlled Donors After Circulatory Death: The Norwegian Experience. *Transplant Proc.* 2019;51(2):475–8.
206. Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT, Cooley EG, Pelletier SJ, Bartlett RH, et al. Donation after circulatory determination of death: The university of michigan experience with extracorporeal support. *Transplantation.* 2014;98(3):328–34.
207. Watson CJE, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant.* 2019;19(6):1745–58.
208. Ramirez P, Ferreras D, Febrero B, Royo M, Cascales P, Rodriguez JM, et al. Outcomes of Liver Transplantation Using Older Donors After Circulatory Death

- and the Super-Rapid Technique: 14 Cases. *Transplant Proc.* 2018;50(2):601–4.
209. Pirenne J, Van Gelder F, Coosemans W, Aerts R, Gunson B, Koshiba T, et al. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2001;7(6):540–5.
210. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: Past, present and preventive strategies. *Liver Transplant.* 2008;14(6):759–69.
211. Croome KP, McAlister V, Adams P, Marotta P, Wall W, Hernandez-Alejandro R. Endoscopic management of biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(9):607–10.
212. Lee HW, Suh K-S, Shin WY, Cho E-H, Yi N-J, Lee JM, et al. Classification and prognosis of intrahepatic biliary stricture after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2007;13(12):1736–42.
213. Axelrod DA, Lentine KL, Xiao H, Dzebisashvili N, Schnitzler M, Tuttle-Newhall JE, et al. National assessment of early biliary complications following liver transplantation: Incidence and outcomes. *Liver Transplant.* 2014;20(4):446–56.
214. Lerut J. Biliary tract complications and its prevention. *Liver Transplant.* 2015; 21(S1):20–3.
215. Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival Following Liver Transplantation from Non-Heart-Beating Donors. *Ann Surg.* 2004;239(1):87–92.
216. Goldberg DS, Karp SJ, McCauley ME, Markmann JF, Croome KP, Taner CB, et al. Interpreting outcomes in DCDD liver transplantation: First report of the multicenter IDOL consortium. *Transplantation.* 2017;101(5):1067–73.
217. Kitazono MT, Qayyum A, Yeh BM, Chard PS, Ostroff JW, Coakley F V. Magnetic resonance cholangiography of biliary strictures after liver transplantation: A prospective double-blind study. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(6):1168–73.
218. Verdonk RC, Buis CI, van der Jagt EJ, Gouw ASH, Limburg AJ, Slooff MJH, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression. *Liver Transplant.* 2007;13(5):725–32.
219. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Montenovio M, Dick A, Rayhill S, Perkins J,

- et al. Differential Rates of Ischemic Cholangiopathy and Graft Survival Associated With Induction Therapy in DCD Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2015;15(1):251–8.
220. Jayant K, Reccia I, Viridis F, Shapiro A. Systematic Review and Meta-Analysis on the Impact of Thrombolytic Therapy in Liver Transplantation Following Donation after Circulatory Death. *J Clin Med.* 2018;7(425):1-19
221. Seal JB, Bohorquez H, Reichman T, Kressel A, Ghanekar A, Cohen A, et al. Thrombolytic protocol minimizes ischemic-type biliary complications in liver transplantation from donation after circulatory death donors. *Liver Transplant.* 21(3):321–8.
222. Pietersen LC, den Dulk AC, Braat AE, Putter H, Korkmaz KS, Baranski AG, et al. Flushing the liver with urokinase before transplantation does not prevent nonanastomotic biliary strictures. *Liver Transplant.* 2016;22(4):420–6.
223. van Rijn R, Van Den Berg AP, Erdmann JI, Heaton N, Van Hoek B, De Jonge J, et al. Study protocol for a multicenter randomized controlled trial to compare the efficacy of end-ischemic dual hypothermic oxygenated machine perfusion with static cold storage in preventing non-anastomotic biliary strictures after transplantation of liver graft. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):1–12.
224. Pavel MC, Reyner E, Fuster J, Garcia-Valdecasas JC. Trasplante hepático con injerto de donante en asistolia tipo 2 con perfusión regional normotérmica y máquina de perfusión normotérmica. *Cir Esp.* 2018;96(8):508–13.
225. Weeder PD, Van Rijn R, Porte RJ. Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: Rationale, current evidence and and future directions. *J Hepatol.* 2015;63:265–75.
226. Gilbo N, Jochmans I, Sainz-Barriga M, Nevens F, Van Der Merwe S, Laleman W, et al. Age Matching of Elderly Liver Grafts with Elderly Recipients Does Not Have a Synergistic Effect on Long-term Outcomes When Both Are Carefully Selected. *Transplant Direct.* 2019;5(4):1–12.